



Universidade de Brasília
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Estatística

Modelos Estatísticos em Delineamento Pré-teste Pós-teste: Um Estudo Comparativo

por
Bianca Dorneles Batista

Brasília
2015

BIANCA DORNELES BATISTA - 10/0129951

**PROPOSTA DE PROJETO SOBRE MODELOS ESTATÍSTICOS EM
DELINEAMENTO PRÉ-TESTE PÓS-TESTE: UM ESTUDO
COMPARATIVO**

Proposta Final de Estágio supervisionado obrigatório apresentado à Universidade de Brasília como requisito parcial a obtenção do título de bacharel em Estatística.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Freitas da Silva
(EST/UnB)

Brasília
2015

Dedicatória

À Deus, que sem a sua presença eu não estaria onde estou, à minha família por ser a minha fonte infinita de inspiração, paciência e amor e aos meus amigos por serem irmãos.

Resumo

Os modelos para dados pré-teste e pós-teste são largamente utilizados em estudos médicos. Os dados são coletados de forma longitudinal antes e após uma intervenção, possibilitando assim observar o comportamento dos dados de acordo com o tempo. Neste trabalho foram abordados métodos de análise de delineamento pré e pós-teste para comparar resultados sob diferentes abordagens avaliando a eficácia do medicamento Trazodona no tratamento de déficit do sono em pacientes portadores de Alzheimer. Os resultados foram avaliados por meio de testes de hipóteses sob diferentes abordagens, aos quais foram análise de covariância, análise de medida repetida e teste de hipótese para a média dos tratamentos.

Palavras-chave: Pré-teste, pós-teste, ancova, análise de medida repetida, teste de hipótese.

Índice

Introdução	11
1 Objetivos	13
1.1 Objetivo Geral	13
1.2 Objetivos Específicos	13
1.3 Revisão de Literatura	14
1.3.1 Análise de tratamentos	14
1.3.2 Teste de Hipótese	14
1.3.3 Análise de Covariância	18
1.3.4 Análise de Medida Repetida	23
2 Materiais e Métodos	27
2.1 Base de Dados	27
2.1.1 Variáveis	28
2.2 Métodos	29
3 Resultados	30
3.1 Tempo total de Sono	30
3.1.1 Análise Descritiva	30
3.1.2 Teste de hipóteses	33
3.1.3 Análise de Covariância	35
3.1.4 Análise de Medida Repetida	38
3.2 Tempo de despertares noturnos (waso)	41
3.2.1 Análise Descritiva	41

3.2.2	Teste de hipóteses	43
3.2.3	Análise de Covariância	45
3.2.4	Análise de Medida Repetida	48
3.3	Número de despertares noturnos (wakebouts)	51
3.3.1	Análise Descritiva	51
3.3.2	Teste de hipóteses	53
3.3.3	Análise de Covariância	55
3.3.4	Análise de Medida Repetida	58
3.4	Porcentagem de Sono no Período Norturno (effic)	61
3.4.1	Análise Descritiva	61
3.4.2	Teste de hipóteses	64
3.4.3	Análise de Covariância	66
3.4.4	Análise de Medida Repetida	69
3.5	Duração Total do Sono no Período Diurno (dtst)	72
3.5.1	Análise Descritiva	72
3.5.2	Teste de hipóteses	74
3.5.3	Análise de Covariância	75
3.5.4	Análise de Medida Repetida	79
4	Considerações Finais	82
4.1	Discussão dos Métodos	82
	Referências Bibliográficas	84
	Anexo	86

Introdução

O delineamento experimental consiste em técnicas para conduzir e analisar estudos, desde a sua implantação. De modo que seja possível obter dados que possam ser analisados usando metodologias estatísticas apropriadas ao tipo de experimento, um experimento estrategicamente planejado e executado, pode fornecer uma grande quantidade de informações sobre os efeitos da variável resposta devido a um ou mais fatores em estudo.

O delineamento de experimentos pré-teste e pós-teste consiste em várias técnicas, com o objetivo de avaliar o efeito do tratamento após uma intervenção. A coleta dos dados é feita em duas etapas, os dados são colhidos antes (pré-teste) e depois (pós-teste) da intervenção ser aplicada, dessa forma teremos em posse dados exatos da intervenção.

Em ensaios clínicos os métodos mais utilizados na avaliação de pacientes são de delineamentos pré e pós teste, é uma poderosa ferramenta para a avaliação de intervenções para a saúde. Neste caso, podemos determinar se existe diferença entre grupos em relação a alguma variável de interesse após a imposição de uma intervenção terapêutica. Com a medida do pré-teste podemos observar se o efeito do tratamento será significativo na medida do pós-teste.

Esse trabalho tem por objetivo o aprofundamento no estudo de técnicas estatísticas para uma análise eficaz e detalhada de dados clínicos, por se tratar de uma área de grande importância para a sociedade. A análise pré e pós teste

foi escolhida por se tratar de técnicas que apresentam resultados dos efeitos dos tratamento nos pacientes.

O delineamento será feito com base de três métodos, teste de hipótese, análise de covariância e análise de medidas repetidas. Estas técnicas visam analisar o efeito dos tratamentos observando conjuntamente a tendência dos dados. Para a comparação destas técnicas será utilizados o artigo publicado pelo Doutor Einstein F. Camargos conjuntamente com outros doutores do Centro Médico de Geriatria, Departamento de Clínica Médica, no Hospital Universitário de Brasília. Os métodos de delineamento pré-teste e pós-teste serão aplicados para verificar a eficácia do remédio Trazodona no tratamento de distúrbios do sono em pacientes que portadores de Alzheimer e observar as características que diferenciam os métodos entre si.

O Alzheimer é uma doença neuro-degenerativa que provoca o declínio das funções intelectuais, reduzindo as capacidades de trabalho e relação social e interferindo no comportamento e na personalidade. De início, o paciente começa a perder sua memória mais recente, e distúrbios do sono são queixas frequente em pacientes com esta doença. Quase a metade de todos os pacientes com Alzheimer sofrem de distúrbios do sono causando uma redução na qualidade de vida.

Este estudo foi realizado com objetivo de comparar os resultados das análises pré e pós-teste, verificando conjuntamente o efeitos do tratamento com a Trazodona e o placebo, como estes influíram nos resultados do tratamento de distúrbios do sono em pacientes nos pacientes. Logo em posse desta base de dados, será feita a comparação das três técnicas referidas a cima, avaliando a tendência e a eficácia do tratamento imposto aos pacientes.

Capítulo 1

Objetivos

1.1 Objetivo Geral

Análise e emprego de modelos estatísticos em delineamentos pré-teste e pós-teste para avaliar os efeitos das intervenções em estudos clínicos.

1.2 Objetivos Específicos

Estudar e comparar o emprego das seguintes metodologias estatísticas:

- Testes de hipóteses
- Análise de Covariância
- Análise de Medidas Repetidas

1.3 Revisão de Literatura

1.3.1 Análise de tratamentos

O objetivo dos modelos experimentais é determinar se existe diferença entre efeitos dos grupos em relação as variáveis de interesse antes e depois da imposição de uma intervenção terapêutica.

O método mais comum para verificar se existe diferença entre grupos é a utilização do teste t de Student, como o foco deste trabalho é avaliar o efeito entre dois grupos o método para fazer tal verificação será o teste de hipótese de t student. Nesta sessão iremos apresentar diferentes manipulações da variável resposta para avaliar o efeito do tratamento imposto aos indivíduos no estudo.

1.3.2 Teste de Hipótese

O objetivo do teste de hipótese é dizer usando uma estatística θ , se a hipótese H_0 é aceitável ou não aceitável, esta decisão é tomada através da consideração de uma região crítica, logo o valor da observação pertencer ou não a este intervalo determinará se a hipótese será rejeitada. (Moretin e Bussab, 2004)

Associamos uma determinada hipótese ao parâmetro populacional o qual se deseja testar, definindo de forma clara a hipótese nula (H_0) o qual é a hipótese que se deseja verificar e a hipótese alternativa (H_A) é a hipótese o qual se considera aceitável caso a hipótese nula seja rejeitada. Todo teste de hipótese está suscetível a ocorre dois tipos de erro:

$$\alpha = P(\text{erro tipo I}) = P(\text{rejeitar } H_0 | H_0 \text{ verdadeiro})$$

e

$$\beta = P(\text{erro tipo II}) = P(\text{não rejeitar } H_0 | H_0 \text{ falso}).$$

É chamado de α a probabilidade de se rejeitar H_0 quando é verdadeira e β a probabilidade de não rejeitar H_0 quando esta hipótese é falsa. A probabilidade α é chamada de nível de significância do teste, o resultado da amostra é

mais significativa para rejeitar H_0 quanto menor for o nível de α , logo quanto menor o valor de α menor é a probabilidade de se obter uma estatística pertencente a região crítica. O valor de α que será utilizado neste trabalho é 5% .

Uma estatística alternativa para decidir sobre as hipóteses é o p-valor. O p-valor é a probabilidade de significância do teste, o que se faz é indicar a probabilidade de ocorrer valores da estatística mais extremos do que o observado, sob hipótese de H_0 ser verdadeira. Fisher sugere uma escala de evidências para uma hipótese:

- P-valor=0.10 indica uma evidência marginal contra a validade de H_0 ;
- P-valor=0.05 indica uma evidência moderada contra a validade de H_0 ;
- P-valor=0.025 indica uma evidência substancial contra a validade de H_0 ;
- P-valor=0.01 indica uma evidência forte contra a validade de H_0 ;
- P-valor=0.005 indica uma evidência muito forte contra a validade de H_0 ; e
- P-valor=0.001 indica uma evidência fortíssima contra a validade de H_0 .

Neste momento passaremos a dissertar sobre a análise da variável resposta do delineamento pré-teste e pós-teste, para realizar a análise é necessário que o intervalo de tempo entre a coleta dos escores do pré-teste e do pós-teste sejam o mesmo para todos os indivíduos ou, pelo menos, que a confiabilidade entre as medidas seja constante para todos os indivíduos.

A análise dos escores finais apresenta a comparação da média entre os grupos, apenas com os dados obtidos no pós-teste. Este teste de hipótese é menos indicado para um estudo que visa avaliar os efeitos dos tratamentos, por ignorar a variação intra-indivíduo que, quando incluído na análise, aumenta a habilidade para detectar uma diferença significativa entre os grupos.

A hipótese a qual deseja-se testar é denota por:

$$\begin{cases} H_0 : \mu_1 = \mu_2 \\ H_a : \mu_1 \neq \mu_2, \end{cases}$$

ou seja, deseja-se testar se em média do grupos de tratamento reagiram de forma semelhante no resultado do pós-teste.

A segunda análise da variável resposta será a diferença entre os escores do pós-teste e do pré-teste. Para esta análise é necessário que as variáveis sejam contínuas e que os escores do pré-teste e do pós-teste estejam na mesma unidade para garantir que os escores de diferença também estejam nas mesmas unidades de medida.

Não é necessário para pré e pós-teste que as diferença entre escores sejam normalmente distribuídos. Os escores da diferença são interpretados como a mudança relativa na pontuação entre o pós-teste e o pré-teste:

$$\Delta = Y - X \quad (1.1)$$

Onde: Δ é a pontuação diferença;

Y é o escore do pós-teste;

e X é o escore do pré-teste.

Caso Δ seja maior que zero, houve um ganho líquido, por outro lado, se Δ for inferior a zero, ocorreu uma perda líquida, esta diferença tem a vantagem de que os dados são facilmente interpretados.

Logo as hipóteses em estudo para Δ são denotadas por:

$$\begin{cases} H_0 : \mu_{\Delta 1} = \mu_{\Delta 2} \\ H_a : \mu_{\Delta 1} \neq \mu_{\Delta 2}, \end{cases}$$

esta hipótese testa o efeito médio da diferença entre o pós-teste e o pré-teste dos tratamentos 1 e 2.

O terceiro método de análise, será a mudança relativa entre os escores do pré-teste e o pós-teste. Esta manipulação é uma forma de controlar a influência que o escore do pré-teste exerce sobre o escore do pós-teste, para tanto é necessário que as variáveis sejam contínuas assegurando assim, que a variável mudança relativa também seja uma variável aleatória contínua.

A fórmula que denota a mudança relativa entre escores é dada por:

$$C = \frac{Y - X}{X}, \quad (1.2)$$

onde Y é o escore no pós-teste e X é o escore do pré-teste. Caso C tenha valor positivo, significa que o valor do pós-teste foi maior que o do pré-teste, caso C seja zero não houve mudança nos escores do pré-teste e do pós-teste e por último e por último, caso C tenha valor negativo significa que o valor do pré-teste foi menor que o pós-teste.

A partir da nova variável, o objetivo será verificar se que houve diferença média entre os escores relativos dos grupos placebo e trazodona. As hipóteses são denotadas por:

$$\begin{cases} H_0 : \mu_{c1} = \mu_{c2} \\ H_a : \mu_{c1} \neq \mu_{c2}. \end{cases}$$

Supondo que variâncias iguais entre os grupo (podendo ser verificado através do teste F) porém desconhecidas, como S_1^2 e S_e^2 são estimadores não-viesados de σ^2 , há o estimador comum:

$$S_p^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_1} (X_i - \bar{X}_1) + \sum_{i=1}^{n_2} (Y_i - \bar{Y}_2)}{n_1 + n_2 - 2} \quad (1.3)$$

A estatística teste é denotada por:

$$T_{obs} = \frac{\bar{X}_2 - \bar{Y}_1}{\sqrt{\frac{s_p^2}{n_1} + \frac{s_p^2}{n_2}}}, \quad (1.4)$$

onde: \bar{X}_1 e \bar{Y}_2 são as manipulações da variável resposta citados anteriormente dos grupos 1 e 2;

n_1 e n_2 é o número de indivíduos em cada grupo;

e s_p^2 é a estimativa da variância agrupada.

Se T_{obs} é maior que $T_{(\alpha; n_1+n_2-2)}$ a hipótese nula é rejeitada. Logo há evidências estatísticas que a diferença média relativa são diferentes entre os grupos em estudo, evidenciando que os tratamentos obtiveram resultados significantes para a análise.

1.3.3 Análise de Covariância

A análise de covariância é uma técnica útil para melhorar a precisão e diminuir o vies de um experimento. Ao observarmos um experimento com a variável resposta Y e uma variável X que seja linearmente relacionada a Y , e não pode ser controlada pelo pesquisador mas foi observada conjuntamente a Y , a variável X é chamada de covariável ou variável concomitante.

Logo a análise de covariância envolve o ajuste da variável resposta ao efeito da covariável, caso esse ajuste não seja feito a covariável pode inflar o erro quadrático médio e fazer com que seja difícil detectar diferença no erro quadrático médio.

Assim a análise de covariância combina as características análise de regressão com análise de variância, a ideia básica é aumentar o modelo de análise de variância contendo o fator de uma ou mais variáveis relacionadas a variável resposta. A intenção deste aumento é reduzir a variância dos erros para fazer uma análise mais precisa dos efeitos do tratamento.

Em delineamento pré e pós-teste ela a análise de covariância trata o escore do pré teste como covariável. O escore do pré-teste é uma variável que não foi controlada pelo pesquisador, portanto afeta o valor da variável resposta (pós-teste), logo esta análise busca ajustar a variável dependente de modo a remover a influência do pré-teste no pós-teste.

A análise de covariância por meio do teste de hipótese busca verificar se o efeito do médio tratamento é significativo no escore no pós teste ajustado pela covariável para tanto é necessário que a variável resposta e a covariável estejam correlacionadas.

O modelo linear da ANCOVA com a grupos e j indivíduos em cada

grupo:

$$y_{ij} = \mu + \tau_i + \beta_w(X_{ij} - \bar{X}_{..}) + e_{ij} \quad (1.5)$$

com $i = 1, 2, \dots, a$ e $j = 1, 2, \dots, n$

Onde: y_{ij} é j-ésimo indivíduo no i-ésimo grupo do pós-teste;

μ é a média populacional;

τ_i representa o efeito do tratamento do grupo;

β_w é o coeficiente de regressão linear;

X_{ij} é o valor do j-ésimo indivíduo no i-ésimo grupo do pré-teste;

$\bar{X}_{..}$ é a média do pré-teste;

e_{ijk} é o erro aleatório associado as observações.

As observações y_{ij} para análise de medidas repetidas devem atender as seguintes propriedades:

e_{ij} é independente se segue distribuição $N(0, \sigma_\tau^2)$;

$$E(y_{ij}) = \mu + \tau_i + \beta_w(X_{ij} - \bar{X}_{..})$$

A Tabela á seguir mostra a análise de covariância:

Tabela 1.1:					Ajustado pela regressão		
Fonte de Variação	G.L	SQX	SQXY	SQY	Y	G.L	Q.M.
Tratamentos	a-1	T_{xx}	T_{xy}	T_{yy}			
Erro	a(n-1)	E_{xx}	E_{xy}	E_{yy}	SSE	a(n-)-1	MSE
Total	an-1	S_{xx}	S_{xy}	S_{yy}	SSE^*	an-2	
Trat ajustados					$SSE^* - SSE$	a-1	$\frac{SSE^* - SSE}{A-1}$

Os quadrados médios são calculados através da divisão da soma de quadrados pelo respectivo grau de liberdade.

$$T_{xx} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^a (\bar{X}_{i.} - \bar{X}_{..})^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^a X_{i.}^2 - \frac{X_{..}^2}{an} \quad (1.6)$$

$$T_{xy} = n \sum_{i=1}^a (\bar{X}_{i.} - \bar{X}_{..})(\bar{Y}_{i.} - \bar{Y}_{..}) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^a (X_{i.})(Y_{i.}) - \frac{(X_{..})(Y_{..})}{an} \quad (1.7)$$

$$T_{yy} = n \sum_{i=1}^a (\bar{Y}_{i.} - \bar{Y}_{..})^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^a Y_{i.}^2 - \frac{Y_{..}^2}{an} \quad (1.8)$$

$$E_{xx} = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^n (X_{ij} - \bar{X}_{i.})^2 = S_{xx} - T_{xx} \quad (1.9)$$

$$E_{xy} = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^n (X_{ij} - \bar{X}_{i.})(Y_{ij} - \bar{Y}_{i.}) = S_{xy} - T_{xy} \quad (1.10)$$

$$E_{yy} = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^n (Y_{ij} - \bar{Y}_{i.})^2 = S_{yy} - T_{yy} \quad (1.11)$$

$$S_{xx} = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^n (X_{ij} - \bar{X}_{..})^2 = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^n X_{ij}^2 - \frac{X_{..}^2}{an} \quad (1.12)$$

$$S_{xy} = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^n (X_{ij} - \bar{X}_{..})(Y_{ij} - \bar{Y}_{..}) = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^n X_{ij}Y_{ij} - \frac{(X_{..})(Y_{..})}{an} \quad (1.13)$$

$$S_{yy} = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^n (Y_{ij} - \bar{Y}_{..})^2 = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^n Y_{ij}^2 - \frac{Y_{..}^2}{an} \quad (1.14)$$

Estimativas de quadrados médios sem o efeito da covariável:

$$SSE = E_{yy} - \frac{(E_{xy})^2}{E_{xx}^2} \quad (1.15)$$

$$MSE = \frac{SSE}{a(n-1)-1} \quad (1.16)$$

$$\beta = \frac{E_{xy}}{E_{xx}} \quad (1.17)$$

Estimativas de quadrados médios com o efeito da covariável:

$$SSE^* = S_{yy} - \frac{(S_{xy})^2}{S_{xx}} \quad (1.18)$$

$$\hat{\beta} = \frac{S_{xy}}{S_{xx}} \quad (1.19)$$

Neter, Kutner e Nachtsheim segerem a construção de um modelo de regressão, formulado da seguinte forma:

$$Y_{ij} = \mu_{\cdot} - \tau_i I + \beta X_{ij} + e_{ij},$$

$$\text{Onde } I = \begin{cases} 0 & \text{se recebeu o tratamento trazodona} \\ 1 & \text{se recebeu o tratamento placebo} \end{cases}$$

e $X_{ij} = X_{ij} - \bar{X}_{\cdot\cdot}$.

Por meio do teste de hipóteses F, será testada a hipótese dos efeitos dos tratamentos denotados por:

$$\begin{cases} H_0: \tau_1 = \tau_2 \\ H_a: \text{pelo menos um } \tau_i \neq 0 \end{cases}$$

A estatística teste é obtida por meio de:

$$F_0 = \frac{\frac{SSE^* - SSE}{a-1}}{\frac{SSE}{a(n-1)-1}},$$

sob hipótese nula têm distribuição $F_{a-1, a(n-1)-1}$ e esta será rejeitada caso $F_0 > F_{\alpha, a-1, a(n-1)-1}$. Através deste teste deseja-se verificar se os efeitos do tratamento ajustado com a covariável são significativos no resultado da variável resposta, uma vez que este sejam

Para avaliar se existe relação linear entre a variável resposta e a covariável, é utilizado o teste de hipótese com a estatística teste de F. Logo as hipótese são denotadas por:

$$\begin{cases} H_0: \beta = 0 \\ H_a: \beta \neq 0. \end{cases}$$

A estatística teste é definida como:

$$F_{obs} = \frac{\frac{E_{xy}}{E_{xx}}}{MSE} \quad (1.20)$$

sob hipótese nula, têm distribuição $F_{1,a(n-1)-1}$ e esta será rejeitada caso $F_{obs} > F_{\alpha,a-1,a(n-1)-1}$. Com este teste deseja-se verificar se a suposição básica é atendida ou seja, que a covariável esta relacionada a variável resposta.

Depois de verificado os testes de hipótese, são calculadas as médias e as variâncias ajustadas pela covariável:

$$\bar{y}_{i.} = \bar{y}_{i.} + \hat{\beta}(\bar{x}_{i.} - \bar{x}_{..}) \quad (1.21)$$

$$S_{adj}\bar{y}_{i.} = \left[MSE \left(\frac{1}{n} + \frac{(\bar{x}_{i.} - \bar{x}_{..})^2}{E_{xx}} \right) \right]^{\frac{1}{2}} \quad (1.22)$$

Com as medidas ajustadas é realizado o teste de Tukey-Kramer para comparações multiplas, com a hipótese denotada por:

$$\begin{cases} H_0: \mu_1 = \mu_2 \\ H_a: \mu_i \neq \mu_2 \end{cases}$$

A estatística teste é definida como:

$$T_{\alpha} = q(a, f) \sqrt{\frac{MSE}{n}}, \quad (1.23)$$

caso a diferença entre as médias ajustadas seja menor T_{α} a hipótese nula é rejeitada, e o ajuste pela covariável teve efeito significativo.

1.3.4 Análise de Medida Repetida

A expressão "medida repetida" é utilizada para especificar múltiplas observações da mesma característica, em uma ou mais variáveis respostas na mesma unidade experimental. (NOBRE, SINGER, 2007)

O delineamento de medidas repetidas pode ser descrito em termos de delineamento entre indivíduos e o delineamento dentro dos indivíduos. O delineamento entre indivíduos se refere ao delineamento em que uma unidade experimental é atribuída a um tratamento, enquanto que o delineamento dentro do indivíduo se refere a diferentes medições em cada unidade experimental. (Kuehl, 2001)

Os experimentos com medidas repetidas no tempo são compostos por dois fatores: tratamento e o tempo. O objetivo deste tipo de delineamento é observar e comparar a tendência dos dados com o tempo. O delineamento de medidas repetidas trata como unidade experimental básica o sujeito.

Cada indivíduo é tratado como um bloco que é medido constantemente ao longo do tempo. No delineamento pré e pós teste os indivíduos são medidos antes da alocação a um grupo de tratamento, em seguida são aleatorizados dentre dos grupos o qual receberão um tipo de tratamento, a intervenção medicamentosa do tratamento é aplicada e então uma medida adicional é coletada em cada indivíduo.

O modelo linear para análise de medidas repetidas é:

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_j + \tau_{i(j)} + \beta_k + \alpha\beta_{jk} + e_{ijk} \quad (1.24)$$

onde:

y_{ijk} é o valor observado da variável resposta;

μ é uma constante comum a todas as observações;

α_j é o efeito do j-ésimo tratamento onde $\sum \alpha_i = 0$;

$\tau_{i(j)}$ representa o efeito aleatório da j-ésima unidade experimental dentro do i-ésimo tratamento com distribuição $N(0, \sigma_\tau^2)$;

β_k é o efeito do k-ésimo tempo observado onde $\sum \beta_k = 0$;

$\alpha\beta_{jk}$ é o efeito do j-ésimo tratamento com o k-ésimo tempo;

e_{ijk} é o erro aleatório associado as observações do k-ésimo tempo para o i-ésimo tratamento e j-ésima parcela experimental com distribuição $N(0, \sigma^2)$;

$\tau_{i(j)}$ e e_{ijk} são independentes.

Em que o tratamento j variam de 1 até s, i é a unidade experimental que varia de 1 até a e k representa o tempo que varia de 1 até b.

As observações y_{ijk} para análise de medidas repetidas devem atender as seguintes propriedades:

$$E(y_{ijk}) = \mu + \alpha_j + \tau_{i(j)} + \beta_k + \alpha\beta_{jk}$$

$$\sigma^2(y_{ijk}) = \sigma_Y^2 = \sigma_\sigma^2 + \sigma^2$$

$$\sigma y_{ijk}, y_{ijk'} = \sigma_\tau, k \neq k'$$

$$\sigma y_{ijk}, y_{i'j'k'} = 0, i \neq i' \text{ e/ou } j \neq j'$$

A Tabela abaixo mostra a análise de variância para medidas repetidas de um experimento totalmente casualizado em parcelas subdivididas no tempo:

Tabela 1.2:

Fonte de Variação	Graus de Liberdade	Quadrados Médios	Teste F
Trat	a-1	QMA	$\frac{QMA}{QMS(A)}$
Temp	b-1	QMB	$\frac{QMB}{QME}$
Trat x Temp	$(a-1)(b-1)$	QMAB	$\frac{QMAB}{QME}$
Ind(trat)	a(s-1)	QMS(A)	
Erro	$a(s-1)(b-1)$	QME	
Total	$abs-1$		

Onde se encontra trat, temp e QM leia-se tratamento, tempo e quadrado médio, respectivamente. Os quadrados médios são obtidos através da divisão da soma de quadrados pelos graus de liberdade, que podem ser calculados a partir das fórmulas:

$$SSA = bs \sum_j (\bar{y}_{.j} - \bar{y}_{...})^2 \quad (1.25)$$

$$SSB = as \sum_k (\bar{y}_{..k} - \bar{y}_{...})^2 \quad (1.26)$$

$$SSAB = s \sum_j \sum_k (\bar{y}_{.jk} - \bar{y}_{.j.} - \bar{y}_{..k} + \bar{y}_{...})^2 \quad (1.27)$$

$$QMS(A) = b \sum_i \sum_j (\bar{y}_{ij.} - \bar{y}_{.j.})^2 \quad (1.28)$$

$$SSE = \sum_i \sum_j \sum_k (\bar{y}_{ijk} - \bar{y}_{.jk} - \bar{y}_{ij.} + \bar{y}_{.j.})^2 \quad (1.29)$$

$$SST = \sum_i \sum_j \sum_k (\bar{y}_{ijk} - \bar{y}_{...})^2 \quad (1.30)$$

A análise de medida repetida tem por objetivo avaliar o efeito do tempo, do tratamento e da interação entre o tempo e o tratamento; porém o resultado do efeito da interação entre o tempo e o tratamento prevalece sob os resultados do efeitos individuais do tempo e do tratamento.

Logo para testar o efeito da interação entre tratamento e tempo as hipóteses são denotadas por:

$$\begin{cases} H_0: (\alpha\beta)_{ij} = 0 \\ H_a: \text{pelo menos um } \alpha\beta_{ij} \neq 0 \end{cases}$$

o qual deseja-se testar se o tipo de tratamento e o tempo de medição têm efeito significativo na variável resposta. Através da análise de variância é obtida a estatística teste denotada por:

$$F_{obs} = \frac{QMAB}{QME},$$

onde, sob hipótese nula têm distribuição $F_{(a-1)(b-1), a(s-1)(b-1)}$ em que a hipótese nula será rejeitada caso $F_0 > F_{\alpha, a-1, a(s-1)(b-1)}$ indicando que a interação entre tempo e tratamento foi significativa.

Neter, Kutner e Nachtsheim indicam realizar o teste de hipótese para avaliar o efeito dos tratamentos e do tempo de forma individual, logo a seguir é denotado as hipótese para verificar o efeito dos tratamentos:

$$\begin{cases} H_0: \alpha_j = 0 \\ H_a: \text{pelo menos um } \alpha_j \neq 0 \end{cases}$$

A estatística teste é:

$$f_{obs} = \frac{QMA}{QMS(A)}$$

sob hipótese nula têm distribuição $F_{a-1, a(s-1)}$ sendo rejeitada caso $f_{obs} > F_{\alpha, a-1, a(s-1)(b-1)}$.

O efeito do tempo também pode ser avaliado, porém deve concordar com o resultado da interação entre tempo e tratamento, a hipótese para avaliar se o efeito do tempo foi significativo é denotado por:

$$\begin{cases} H_0: \beta = 0 \\ H_a: \text{pelo menos um } \beta_k \neq 0 \end{cases}$$

A estatística teste é:

$$F_0 = \frac{QMB}{QME}$$

têm distribuição dada por $F_{b-1, a(s-1)(b-1)}$ e a hipótese nula será rejeitada caso $F_0 > F_{\alpha, b-1, a(s-1)(b-1)}$.

Capítulo 2

Materiais e Métodos

2.1 Base de Dados

Um conjunto de dados será utilizado para ilustrar os modelos propostos, este conjunto de dados trata-se de pacientes portadores de Alzheimer que possuem distúrbio do sono e foram tratados com o remédio Trazodona para amenizar tal distúrbio. Estes dados foram coletados pelo Doutor Einstein Camargos do Hospital Universitário de Brasília referente a sua tese de Doutorado.

O Alzheimer é uma doença neuro-degenerativa caracterizada pela perda gradativa da memória e a insônia é uma sintoma frequente da doença uma vez que, é durante o sono que o cérebro retém as informações captadas durando o dia, pesquisas indicam que quase metade de todos os pacientes possuem distúrbios do sono.

Este estudo caracteriza-se por um estudo duplo-cego e aleatorizado. Um estudo duplo-cego pode ser chamado também de ensaio em dupla ocultação, é um método de ensaio clínico realizado em seres humanos onde nem o examinado (objeto de estudo) nem o examinador sabem o que está sendo utilizado como variável em um dado momento, isto implica que nem o paciente nem o profissional que está fazendo a avaliação sabem qual tratamento foi aplicado.

As unidades experimentais devem receber os tratamentos de modo completamente aleatório. A análise estatística requer que os dados (recolhidos

das unidades experimentais) sejam variáveis aleatórias independentes. A aleatorização foi utilizada para dividir os pacientes entre grupos, estes métodos visam eliminar o erro.

2.1.1 Variáveis

Para o estudo foram selecionados pacientes que atendessem a determinados quesitos para que fosse testada a eficiência da Trazodona para a "cura" dos distúrbios do sono. Os quesitos foram:

- Não ter distúrbios do sono associados a doenças agudas, doenças mentais que causam delírio ou doenças psiquiátricas;
- Idade superior à sessenta anos;
- Ter feito o exame de estado mental e obtido pontuação inferior a vinte e quatro;
- Ter feito o exame de Isquêmico de Hachinskie obtido pontuação inferior a quatro.

A partir desses quesitos foram amostrados trinta pacientes, distribuídos aleatoriamente em dois grupos - o grupo placebo e o grupo controle. As primeiras informações acerca dos pacientes foram obtidas entre 7 a 9 dias, e depois de duas semanas com o tratamento da Trazodona foram colhidas as informações do pós-teste. As variáveis que serão analisadas neste trabalho são:

- Duração total do sono;
- Número de despertares noturnos;
- Tempo dos despertares noturno;
- Porcentagem do sono noturno;
- Duração total do sono durante o dia.

2.2 Métodos

Neste estudo serão utilizadas cinco técnicas de delineamento de experimentos pré e pós teste para analisar o efeito do tratamento com a Trazodona nos pacientes. Para gerar os resultados serão utilizados os softwares SAS 9.03 e R 3.0.0. Estas técnicas envolvem análise de variância, análise de covariância e análise de medida repetida.

Na seção Análise de Variância serão desenvolvidas análise de variância nos escores finais na diferença entre os escores e na variação percentual. Na análise de variância nos escores finais vamos analisar o efeito do tratamento considerando os escores finais de sono dos pacientes e verificar a se houve diferença no efeitos entre o grupo o placebo e grupo controle. Em análise de variância na diferença entre os escores do sono, vamos avaliar a diferença relativa entre os escores do pré-teste e do pós-teste podendo ser interpretada como ganho ou perda de escore. Em análise de variância nos com a variação percentual dos escores, aqui temos uma medida mais explicativa que em relação a técnica anterior, pois mostra a variação percentual total que ocorreu em relação ao pré-teste.

A terceira técnica é a análise de covariâncias, a ANCOVA combina a análise de regressão e a análise de variância, ela avalia o efeito de uma ou mais covariáveis na variável resposta. A ancova divide o termo erro em dois componentes, um devido a regressão dos escores do pré-teste sobre os escores do pós-teste e outra por variação não explicada ou residual, logo em comparação ao modelo da ANOVA em um experimento inteiramente casualizado o erro quadrático médio é significativamente menor. A ANCOVA remove possíveis vieses em um experimento. E a última técnica de delineamento pré e pós teste é a análise de medidas repetidas estuda a tendência dos dados com o passar do tempo.

Capítulo 3

Resultados

3.1 Tempo total de Sono

3.1.1 Análise Descritiva

A variável tempo total de sono foi observada em uma amostra de 30 pacientes, alocados de forma aleatória nos grupos placebo e tratamento. O gráfico a seguir mostra a dispersão dos pontos de acordo com os grupos de tratamento.

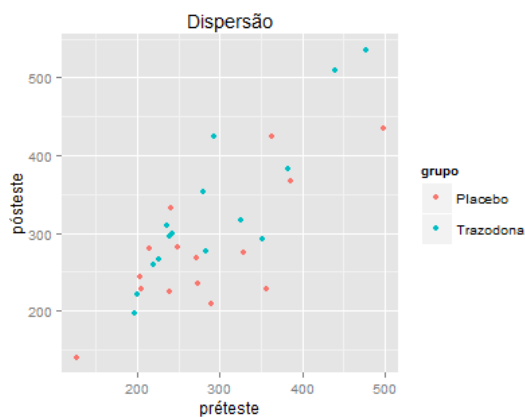


Figura 3.1: Gráfico de dispersão do Tempo Total de Sono

O gráfico a seguir mostra a densidade da variável pré-teste e pós-teste, ao observar os gráficos temos indícios que a variável tem comportamento normal logo, foi realizado o teste de Shapiro-Wilk para verificar normalidade dos dados e com um nível de confiança de 95% foi obtido os p-valores 0.1165 e 0.2146 dos tratamentos trazodona e placebo, repectivamente. Logo o teste indica que os dados do pós-teste para os grupos de tratamento apresentam distribuição normal.

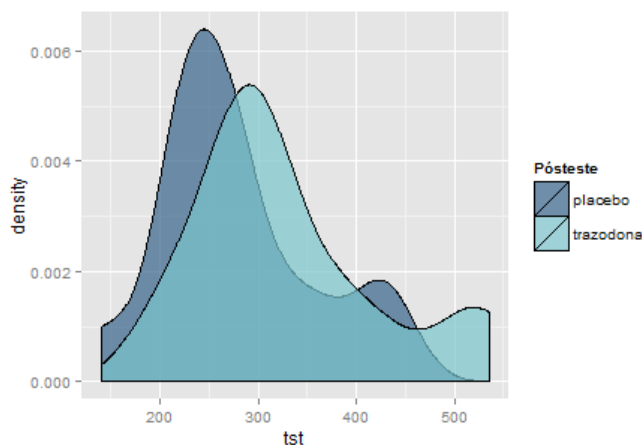


Figura 3.2: Densidade do Tempo Total Do Sono

A seguir temos as medidas de descritivas da váriável tempo total de sono por grupos:

Tabela 3.1: Tempo Total de Sono: grupo placebo

Medidas	Pré-teste	Pós-teste
Média	282,9	278,1
std Dev	91,3687	80,5982
Std Err	23,5913	20,8104
Minimo	126,8	140,1
Máximo	497,6	434,0

Tabela 3.2: Tempo Total de Sono: grupo trazodona

Medidas	Pré-teste	Pós-teste
Média	292,7	329,3
std Dev	86,4569	97,0550
Std Err	22,3231	25,0595
Mínimo	196,6	196,8
Máximo	476,9	535,8

Com esta análise inicial dos dados, foi observado que houve uma mudança no tempo total de sono dos paciente que foram tratados com a trazodona, em média tempo total de sono dos pacientes do grupo tratamento era 292,7 minutos e depois do tratamento a média se deslocou para 329,3 minutos, em comparação ao grupo placebo que os pacientes apresentaram uma redução no tempo médio de sono. Ao observarmos as outras medidas de dispersão temos indicação de que houve uma mudança positiva no tempo total de sono com o tratamento da Trazodona.

3.1.2 Teste de hipóteses

A primeira técnica de delineamento pré-teste e pós-teste a ser apresentada é o teste de hipótese, cujo o objeto é identificar se existe diferença média entre os grupos de tratamentos, relativo a variável tempo total de sono. A tabela a seguir contém os testes de hipótese em estudo:

Tabela 3.3: Testes de Hipóteses

Tipo	t_{obs}	Grau de Liberdade	P-valor	Intervalo de Confiança
Pós-teste	1.5726	28	0.127	$[-15.49763; 117.95097]$
Diferença	2.1065	28	0.04425	$[1.143633; 81.729700]$
Percentual	1.784	28	0.08527	$[-0.01795405; 0.26021434]$

O teste de hipótese pós-teste compara o resultados finais dos grupos placebo e tratamento, ele visa avaliar se houve diferença médias apenas nos resultados médios finais de cada grupo. Logo a hipótese nula diz respeito que as médias do grupo placebo e tratamento após a intervenção são iguais e a hipótese alternativa que as médias foram diferentes.

Através da estatística do teste t-Student, ao observamos o p-valor 0.127, esse resultado indica que a um nível de significância de 95% hipótese nula não é rejeitada, ou seja, não há evidências estatísticas da existência de uma diferença média entre os tempos totais de sono levando em conta apenas o valor do pós-teste.

O teste da diferença entre escores visa testar a diferença entre os escores finais e iniciais entre os grupos. Considera apenas o valor do efeito médio obtido de cada tratamento imposto aos grupos. Ao observamos o p-valor 0.04425 para um nível de significância de 95%, a hipótese nula é rejeitada, mostrando assim que houve diferença significativa na média da diferença entre os tratamentos.

Ao testar a hipótese relativa aos percentuais temos uma fonte de controle de variação que é o tempo total de sono inicial, ou seja, queremos testar a mudança relativa média do tempo total de sono dos grupos controlado pelo valor do pré-teste. Ao observamos o p-valor 0.08527 há evidências para não rejeitar a

hipotése nula, ao nível de confiança de 95% concluímos que a mudança relativa dos grupos de tratamento não diferem entre si.

3.1.3 Análise de Covariância

Este método de análise visa reduzir o efeito de variação da medida tempo total de sono do pré-teste na medida após a intervenção, o pós-teste. Como observamos uma correlação moderada de 0,67 entre o tempo total de sono inicial e o final de ambos os grupos de tratamento há indícios que esta técnica seja indicada para descrever o tempo total de sono final em função da covariável tempo total de sono inicial.

Através do teste de hipóteses F será verificada a hipótese de igualdade entre as médias dos tratamentos ajustados pela covariável, denotada pela hipótese nula em que $\tau_{placebo} = \tau_{trazodona}$. Com este teste foi obtido o $F_{obs} = 5.09$ e o P-valor 0.0324, considerando um nível de significância de 95% temos evidências que existe diferença entre as médias dos tratamentos.

Para verificar se a covariável e a variável resposta são linearmente relacionadas, foi feito o teste de hipótese para testar a hipótese nula $\beta = 0$. Com um $F_{obs} = 54.26$ e o P-valor < 0.0001 podemos admitir que o efeito do tempo total de sono inicial no tempo total de sono final é significativo e verificamos a existência de relação linear entre tempo total de sono inicial e tempo total de sono final.

O modelo de regressão ajustado pela covariável é dado por:

$$Y_{ij} = 303,7 - 43,2I + 0,8195X_{ij} + e_{ij},$$

$$\text{Onde } I \begin{cases} 0 \text{ se recebeu o tratamento trazodona} \\ 1 \text{ se recebeu o tratamento placebo} \end{cases}$$

O gráfico abaixo mostra o ajuste dos tratamentos com base na covariável tempo total de sono inicial, o ajuste paralelo indica que o efeito da covariável é o mesmo para os tratamentos placebo e trazodona.

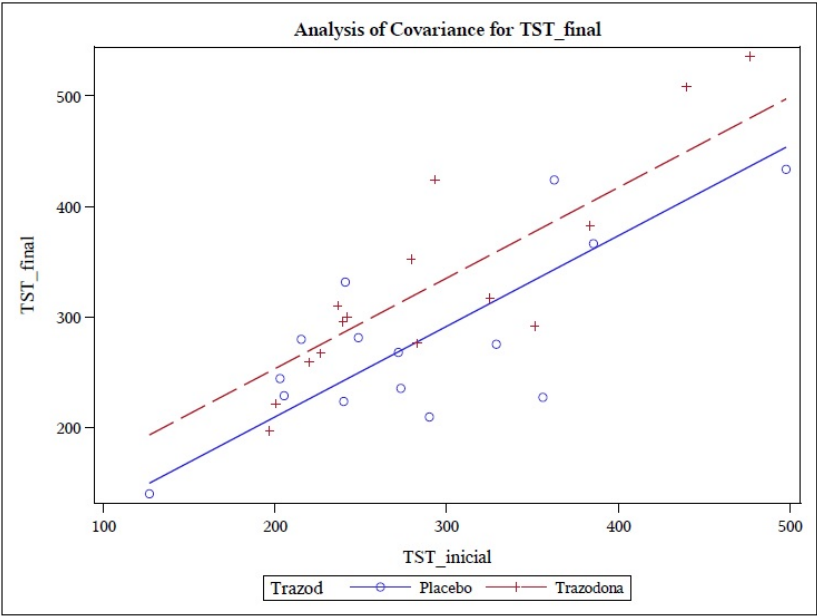


Figura 3.3: Ancova Tempo Total de Sono

As tabelas abaixo apresentam os pesos médios dos grupos placebo e trazodona, com e sem e a diferença pelo ajuste da covariável tempo total de sono.

Tabela 3.4: Tempo total de sono médio			
Grupo	Média	Média Ajustada	Intervalo de Confiança
Placebo	282,94	282,098264	[254, 333267; 309, 863261]
trazodona	292,73	325,301736	[297, 536739; 353, 066733]

Tabela 3.5: Diferença entre as médias ajustadas

Diferença	Intervalo de Confiança
-43,203473	[−82, 500707; −3, 906238]

Através do teste de Tukey-Kramer que visa testar a igualdade entre as médias ajustadas, foi obtido um $T_{obs} < 0.0001$ e um p-valor 0,0324 considerando um nível de significância de 95% este teste evidencia que existe diferença significativa entre as médias ajustadas, e com a diferença entre as médias podemos observar que houve uma diferença de 43 minutos de sono no total do sono do grupo trazodona com relação ao grupo placebo.

Com o gráfico a seguir podemos observar como a média ajustada pelo modelo de covariância se comporta entre os grupos trazodona e placebo, e mostra a eficácia do tratamento com o remédio Trazodona.

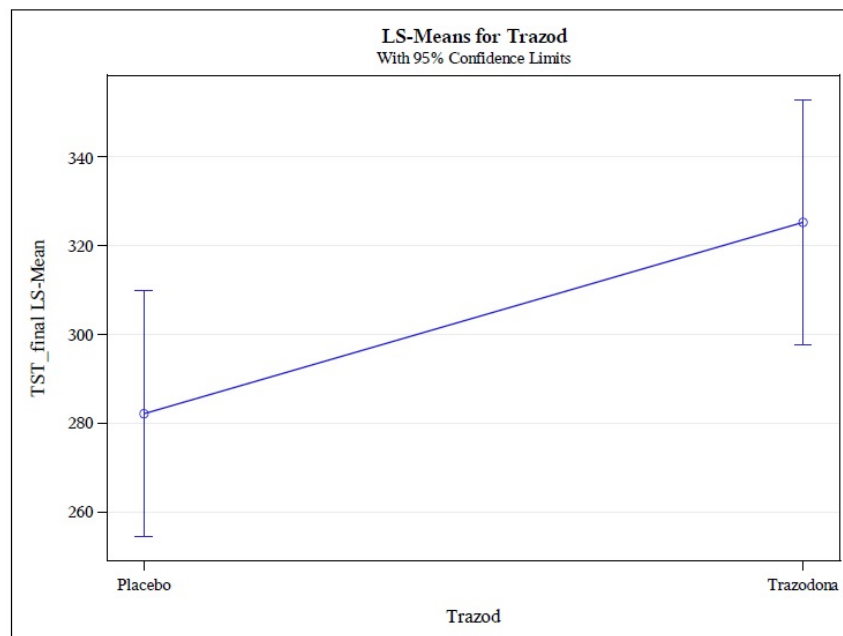


Figura 3.4: Médias ajustadas Tempo Total de Sono

Ao observarmos os gráficos e as médias ajustadas pela análise de covariância, observa-se que com a redução da variação do pré-teste a média do tempo total do sono do grupo trazodona foi maior que a do grupo, com isso pode-se concluir que tratamento com a trazodona surtiu efeito ao prolongar o tempo total de sono dos pacientes.

3.1.4 Análise de Medida Repetida

A medida repetida é um método de delineamento, em que a variável resposta é medida regularmente e de forma longitudinal. Através deste método, observa-se a tendência no tempo da variável resposta em diferentes condições de tratamento, por meio de testes de hipótese será verificado o efeito das variáveis do modelo.

Abaixo segue o boxplot produzido baseado na maneira com que os indivíduos observados reagem aos tratamentos com o decorrer do tempo. Ele auxiliará a análise dos dados do tempo total de sono, de maneira reforçar as respostas dos testes de hipótese descritos a seguir.

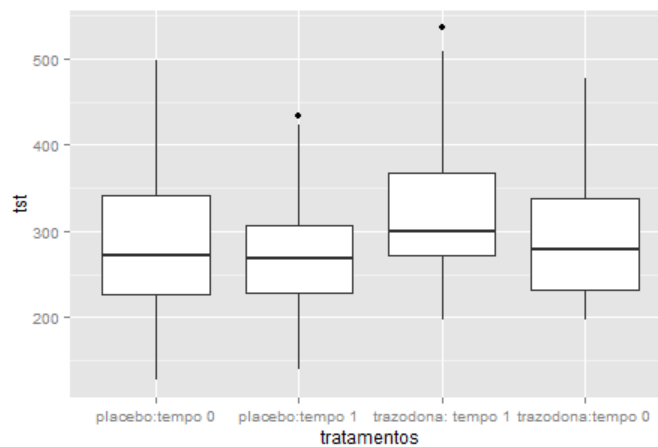


Figura 3.5: Boxplot Tempo Total de Sono

Estes gráficos sugerem que não houve grande variação entre as medidas repetidas. Houve um aumento na mediana do tempo total de sono no tempo 1 do grupo tratado com o medicamento trazodona, já os boxplots do grupo placebo indicam que não houve variação entre as medidas repetidas.

A primeira suposição que será testada, é denotada por $\alpha_1 = \alpha_2$. O qual o objetivo é verificar se o efeito dos tratamentos são significativos, por meio do teste F foi obtido a estatística $f_{obs} = 2.85$ e o p-valor 0.1137; considerando um nível de confiança de 95% temos evidências de que os efeitos dos tratamentos não são significativos na variável tempo total de sono.

O segunda hipótese o qual deseja-se verificar, é se o tempo teve efeito significativo na variável resposta, a hipótese nula é denotada por $\beta_0 = \beta_1$. O teste de hipótese resultou na estatística $f_{obs} = 0.77$ e o p-valor 0.3951; considerando um nível de confiança de 95% a hipótese nula não foi rejeitada, logo verificou-se que o efeito do tempo não foi significativo na variável resposta.

A terceira hipótese deseja verificar se há interação entre o tratamento e o tempo, a hipótese nula é denotada por:

$$H_0 : \alpha\beta_{10} = \alpha\beta_{11} = \alpha\beta_{20} = \alpha\beta_{21},$$

ou seja, os deseja-se testar se o efeito da interação entre o tratamento e o tempo é significativo.

Com a estatística F foi obtido $f_{obs} = 1.31$ e o p-valor 0.2711 considerando um nível de confiança de 95% o teste indica que não houve interação entre o tempo e o tratamento. O gráfico abaixo apresenta os perfis das observações:

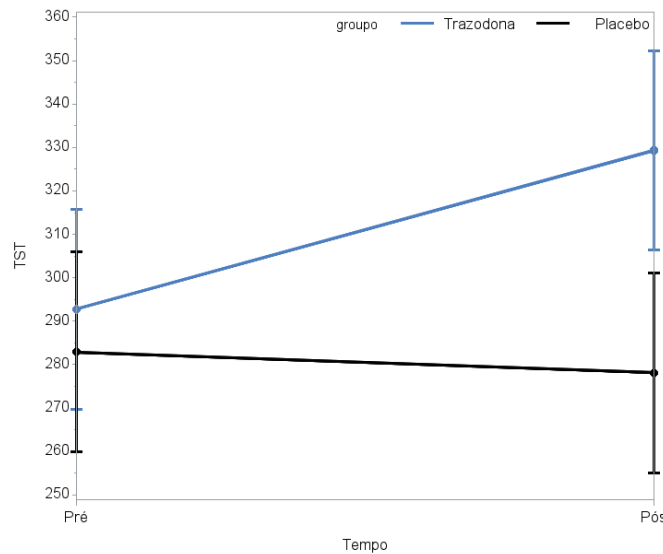


Figura 3.6: Gráfico Tempo Total de Sono

Este gráfico apresenta as média dos resultados do tempo total de sono no pré-teste e no pós-teste com seus intervalos de confiança, ele evidencia características de perfis em paralelo, ou seja, há evidências que os dados não apresentam interação, aliado aos resultados dos testes de hipótese e ao boxsplot,

conclui-se que o tratamento com a trazodona não teve efeito significativo no tempo total de sono, uma vez que os seus efeitos não apresentaram resultados significantes na análise dos resultados de medidas repetidas.

3.2 Tempo de despertares noturnos (waso)

3.2.1 Análise Descritiva

A variável tempo de despertares noturnos, é a contagem do tempo em que o paciente passa desperto antes da vigília final. O gráfico a seguir mostra a dispersão dos pontos de acordo com os grupos de tratamento placebo e trazodona.

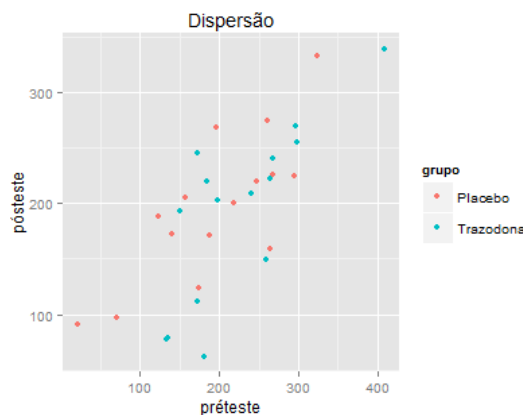


Figura 3.7: Gráfico de dispersão Tempo de Despertares Noturnos

Através deste gráfico, podemos observar que os dados dos grupos trazodona e placebo se comportam de forma crescente, indicando que os tratamentos não ajudam a diminuir o tempo de despertares noturnos. O gráfico a seguir descreve a densidade dos dados do pós-teste dos tratamentos trazodona e placebo, o teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade dos dados. Foi obtido os p-valores 0.3902 e 0.9091 para os tratamentos trazodona e placebo, respectivamente e com isso verificou-se que os dados seguem a distribuição normal.

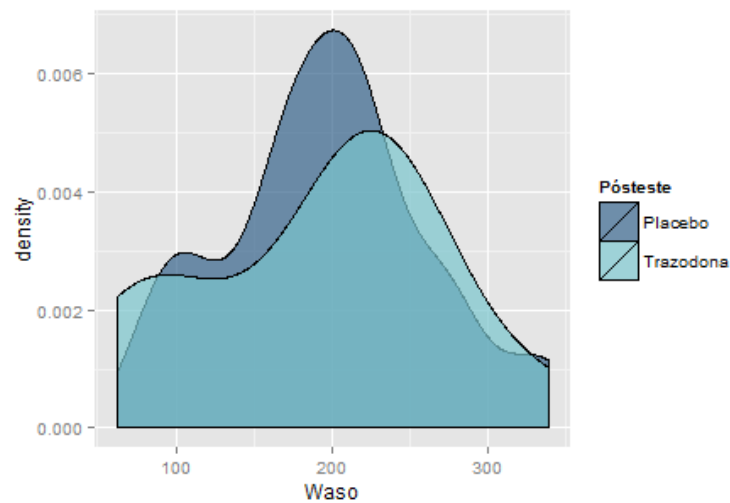


Figura 3.8: Densidade do Tempo de Despertares Noturnos

Com as medidas de dispersão pode ser observado, que houve uma mudança no tempo dos despertares noturnos dos paciente que foram tratados com a trazodona, em média o tempo de despertares noturnos dos pacientes do grupo tramento era 224,0 minutos e depois do tratamento a média se deslocou para 191,7 minutos.

Em comparação ao grupo trazodona, o grupo placebo não apresentou variação significativa na média do tempo de despertares noturnos, no início do estudo apresentavam um tempo médio de despertares noturnos de 196,3 e no pós-teste apresentaram um tempo médio de dertares noturnos de 196,9 logo, havendo um pequeno aumento no tempo de despertares.

Tabela 3.6: Tempo de despertares noturnos: grupo Trazodona

Medidas	Pré-teste	Pós-teste
Média	224,0	191,7
std Dev	75,9710	80,2266
Std Err	19,6156	20,7144
Minimo	132,8	62,0500
Máximo	408,4	339,0

Tabela 3.7: Tempo de despertares noturnos: grupo Placebo

Medidas	Pré-teste	Pós-teste
Média	196,3	196,9
std Dev	84,5810	66,0473
Std Err	21,8387	17,0534
Mínimo	21,12	91,10
Máximo	323,60	333,0

3.2.2 Teste de hipóteses

Este primeiro método de análise objetiva identificar se existe diferença média entre os grupos de tratamento relativo a variável tempo de despertares noturnos. A tabela a seguir apresenta os resultados dos testes de hipótese em estudo:

Tabela 3.8: Testes de Hipóteses: Tempo de Despertares Noturnos

Tipo	t_{obs}	Grau de Liberdade	P-valor	Intervalo de Confiança
Pós-teste	-0.1954	28	0.8465	$[-60.20353; 49.71820]$
Diferença	-1.6898	28	0.1022	$[-32.33933; 0.65600]$
Percentual	-1.6592	28	0.1082	$[-0.894978430.09394674]$

O teste de hipótese da variável pós-teste tem como objetivo comparar os resultados médios dos grupos placebo e tratamento, ele visa avaliar se houve diferença médias apenas nos resultados médios finais de cada grupo. Logo a hipótese nula diz respeito que as médias do grupo placebo e tratamento após a

intervenção são iguais e a hipótese alternativa que as médias foram diferentes.

Através da estatística do teste t-Student, ao observamos o p-valor 0,8465 o resultado indica que a um nível de significância de 5% hipótese nula não é rejeitada, logo não há evidências estatísticas da existência de diferença média entre os tempos de despertares noturnos entre os grupos de tratamento.

O teste da diferença entre escores visa verificar a diferença entre os escores finais e iniciais entre os grupos. Considerando apenas o valor do efeito médio obtido de cada tratamento imposto aos grupos. Ao observamos o p-valor 0,1022 para um nível de significância de 5%, a hipótese nula não é rejeitada, mostrando assim que não houve diferença significativa entre as médias das diferenças dos tratamentos.

Ao testar a hipótese relativa aos percentuais temos uma fonte de controle de variação que é o tempo de despertar noturno inicial, ou seja, queremos testar a mudança relativa média do tempo de despertares noturnos dos grupos controlado pelo valor do pré-teste. Ao observamos o p-valor 0.1082 há evidências para não rejeitar a hipótese nula. Ao nível de confiança de 95% concluímos que a mudança relativa dos grupos de tratamento não diferem entre si.

Os resultados das três avaliações dos escores do pré-teste e do pós-teste evidenciaram coerência entre os dados, uma vez que os três não rejeitaram a hipótese nula, mostrando que não há diferença significativa entre as médias dos grupos.

3.2.3 Análise de Covariância

Esta técnica visa reduzir o efeito de variação da medida tempo de despertares noturnos do pré-teste na medida após a intervenção, o pós-teste. Os dados do pré-teste e do pós-teste apresentam uma forte correlação, por meio da medida de correlação de Pearson foi obtido um índice de correlação de 0.7431 entre o tempo de despertares noturnos inicial e o final de ambos os grupos de tratamento.

Com medida de correlação forte a técnica de análise de covariância é indicada para descrever os dados do tempo de despertares noturnos final em função da covariável tempo de despertares noturnos inicial.

O primeiro teste utilizado visa verificar a igualdade entre as médias dos tratamentos ajustados pela covariável, denotada pela hipótese nula em que $\tau_{placebo} = \tau_{trazodona}$. Com este teste foi obtido o $F_{obs} = 1.87$ e o P-valor 0.1829, considerando um nível de significância de 95% este teste indica que não há evidências que não existe diferença entre as médias dos tratamentos.

Para avaliar se o efeito do tempo de despertares noturnos do pré-teste na variável resposta é significativo, foi realizado o teste de hipótese para testar a hipótese nula $\beta = 0$. Com um $F_{obs} = 37.39$ e o P-valor < 0.0001 podemos admitir que o efeito do tempo total de despertares noturnos final é significativo.

O modelo de regressão ajustado pela covariável é dados por:

$$Y_{ij} = 194.315 + 24.572I + 0.696X_{ij} + e_{ij},$$

$$\text{Onde } I \begin{cases} 0 \text{ se recebeu o tratamento trazodona} \\ 1 \text{ se recebeu o tratamento placebo} \end{cases}$$

O gráfico abaixo mostra o ajuste dos tratamentos com base na covariável tempo de despertares noturnos inicial, o ajuste paralelo indica que o efeito da covariável é o mesmo para os tratamentos placebo e trazodona. Com este gráfico pode-se observar que houve uma redução no tempo de despertares nor-

turnos do grupo trazodona porém como os testes indicaram não foi uma redução significativa.

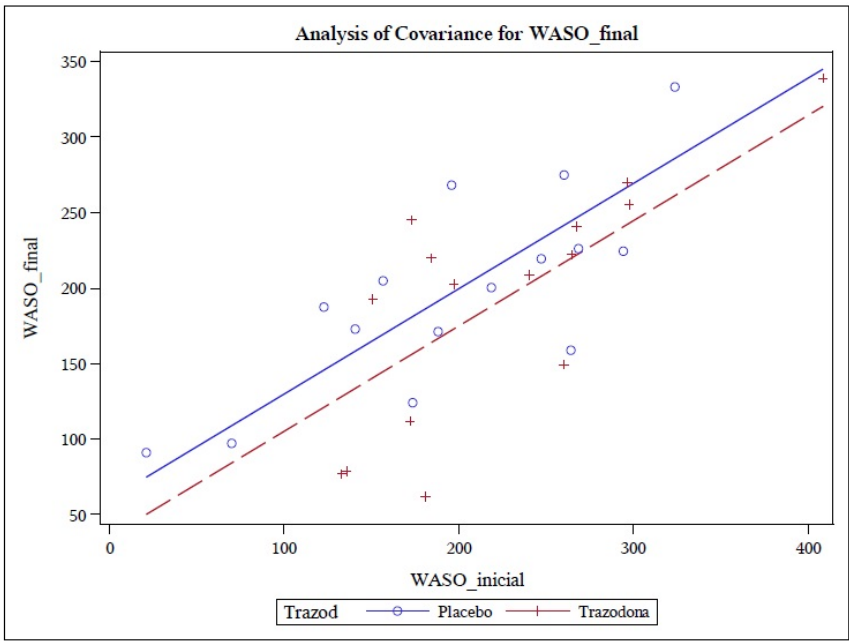


Figura 3.9: ANCOVA Tempo de Despertares Noturnos

A tabela abaixo apresenta os pesos médios da variável tempo de despertares noturnos baseada dos grupos placebo e trazodona, com e sem o ajuste pela covariável tempo total de despertares noturnos.

Tabela 3.9: Tempo Total de Despertares Noturnos Médio			
Grupo	Média	Média Ajustada	Intervalo de Confiança
Placebo	196,9	206,601506	[180, 726414; 232, 476597]
trazodona	191,70	182,029161	[156, 154069; 207, 904252]

Tabela 3.10: Diferença entre as médias ajustadas

Diferença	Intervalo de Confiança
24,572345	[-12, 306707; 61, 451396]

Através do teste de Tukey-Kramer que visa testar a igualdade entre as médias ajustadas, foi obtido um $T_{obs} < 0.0001$ e um p-valor 0.1829 a um nível de significância de 95% conclui-se que não houve diferença significativa entre as médias ajustadas.

O gráfico a seguir podemos observar como a média ajustada pelo modelo do covariância se desloca entre os grupos trazodona e placebo, mostrando uma redução na média ajustada tratamento com a trazodona porém não significativo.

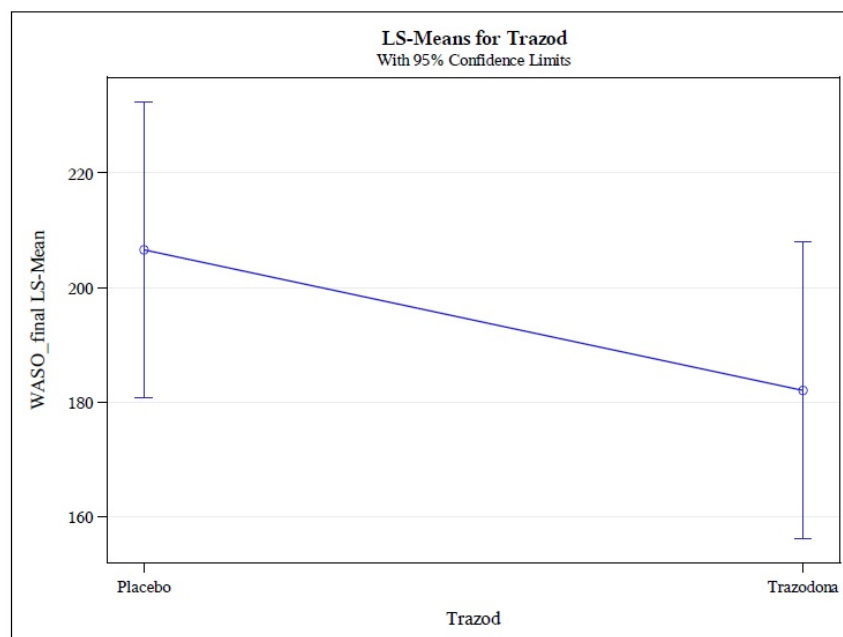


Figura 3.10: Médias ajustadas do Tempo de Despertares Noturnos

Ao observarmos os gráficos e as médias ajustadas pela análise de covariância, observa-se que houve uma redução no tempo de despertares noturnos do grupo trazodona porém não foi significativa.

3.2.4 Análise de Medida Repetida

A medida repetida é um método de delineamento, em que a variável resposta tempo de despertares noturnos foi medida de forma longitudinal. Com este método observa-se a tendência no tempo da variável resposta em diferentes condições de tratamento, por meio de testes de hipótese será verificado o efeito das variáveis do modelo.

Abaixo segue o boxplot baseado nos dados longitudinais, mostrando a variação da resposta dos tratamentos observados. Ele auxiliará na análise dos dados do tempo dos despertares noturnos, de maneira reforçar as respostas dos testes de hipótese descritos a seguir.

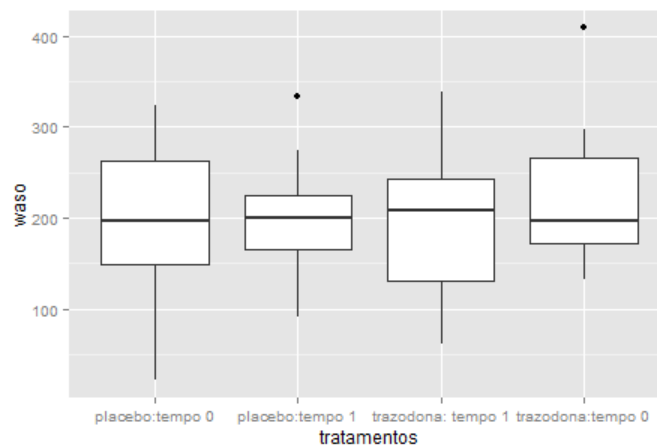


Figura 3.11: Boxplot Tempo de Despertares Noturnos

Estes gráficos sugerem que não houve variação entre as medidas repetidas no tempo. Houve um pequeno aumento no valor da mediana do tempo de despertares noturnos no tempo 1 do grupo tratado com o medicamento trazodona, já os boxplots do grupo placebo indicam que não houve variação entre as medidas repetidas.

A primeira suposição a qual deseja-se verificar é o efeito dos tratamentos, denotada por $\alpha_1 = \alpha_2$, o qual o objetivo é verificar os seus efeitos são significativos. Por meio do teste F de Snedecor foi obtido a estatística $f_{obs} = 0.36$ e o p-valor 0.4123; considerando um nível de confiança de 95% tempos evidên-

cias de que os efeitos dos tratamentos não são significativos na variável tempo de despertares noturnos.

O segunda hipótese que se deseja verificar é o efeito do tempo, se este foi significativo no resultado da variável resposta. A hipótese nula é denotada por $\beta_0 = \beta_1$; o teste de hipótese resultou na estatística $f_{obs} = 0.71$ e o p-valor 0.4123 considerando um nível de confiança de 95% a hipótese nula não foi rejeitada, logo verificou-se que o efeito do tempo não foi significativo na variável resposta.

A terceira hipótese têm por objetivo verificar se há interação entre o tratamento e o tempo, a hipótese nula é denotada por:

$$H_0 : \alpha\beta_{10} = \alpha\beta_{11} = \alpha\beta_{20} = \alpha\beta_{21}.$$

Com a estatística F foi obtido o $f_{obs} = 0.77$ e o p-valor 0.3937; considerando um nível de confiança de 95% o teste indica que a interação não foi significativa, logo não houve interação entre o tempo e tratamento. O gráfico abaixo apresenta os perfis das observações:

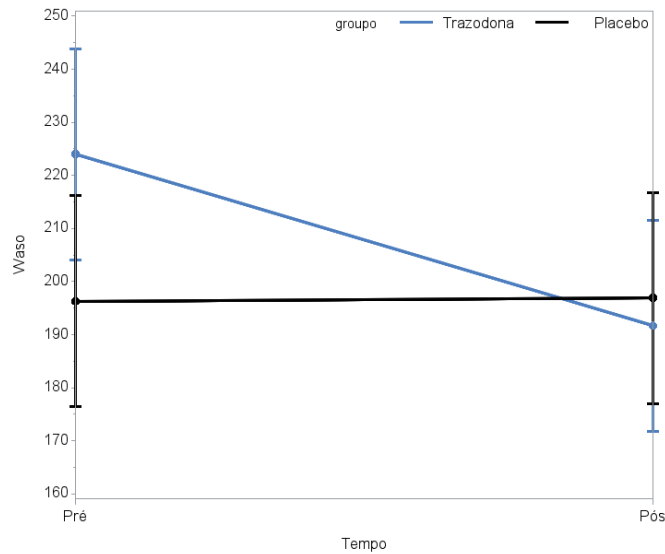


Figura 3.12: Gráfico Tempo de Despertares Noturnos

Este gráfico apresenta as média dos resultados do tempo de despertares noturnos no pré-teste e no pós-teste com seus intervalos de confiança, podemos observar que os perfis são cruzados porém o resultados do pós-teste as

médias do pós-teste estão próximas.

Com os resultados dos testes de hipótese, há evidências que os dados não apresentam diferença com o decorrer do tempo e não apresentam diferença entre o tratamento com o remédio trazodona e com o placebo. Este resultados são evidenciados com o boxplot, logo conclui-se que o tratamento com a trazodona não teve efeito significativo no tempo de despertares noturnos, uma vez que os seus efeitos não apresentaram resultados significantes na análise dos resultados de medidas repetidas.

3.3 Número de despertares noturnos (wakebouts)

3.3.1 Análise Descritiva

A variável número de despertares noturnos é medida após o início do sono e antes do despertar. O gráfico a seguir mostra a dispersão dos pontos de acordo com os grupos de tratamento.

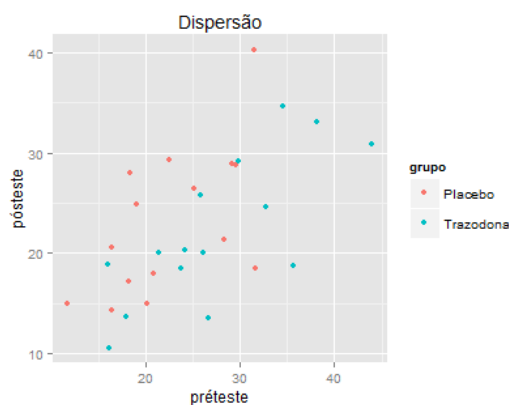


Figura 3.13: Gráfico de Dispersão Número de Despertares Noturnos

Através deste gráfico, podemos observar que os dados dos grupos trazodona e placebo se comportam de forma crescente, pode-se notar que os dados do grupo placebo se mantem com valores mais altos que os valores do grupo trazodona indicando que o tratamento com a trazodona ajuda a diminuir o número de despertares noturnos.

O gráfico a seguir descreve a densidade dos dados do pré-teste e do pós-teste. Com o teste Shapiro-Wilk busca-se verificar a normalidade dos dados, com isso foi obtido os p-valores 0.4903 e 0.1606 para as observações do pós-teste para os tratamentos trazodona e placebo, respectivamente. Com um nível de significancia de 95% verificou-se que os dados seguem a distribuição normal.

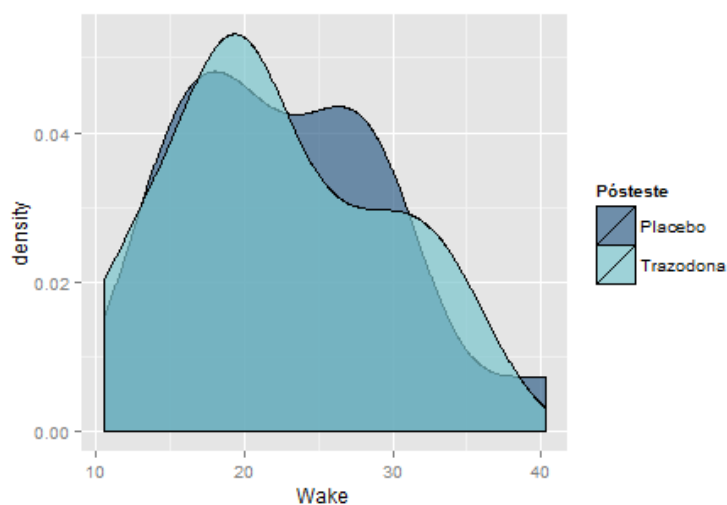


Figura 3.14: Densidade de despertares noturnos

Abaixo encontram-se tabelas com as medidas de dispersão de acordo com os grupos de tratamento. Foi observado que houve uma mudança no número de despertares noturnos dos paciente que foram tratados com a trazodona, em média o número de despertares dos pacientes do grupo trazodona era 27,5447 e depois do tratamento a média se deslocou para 22,1640.

Já no grupo de tratamento placebo os pacientes obtiveram no pré-teste em média 22,6207 e no pós-teste 23.1093; ou seja os pacientes apresentaram um aumento no número de despertares noturnos.

Tabela 3.11: Número de Despertares Noturnos: grupo Trazodona

Medidas	Pré-teste	Pós-teste
Média	27,5447	22,1640
std Dev	8,2616	7,3182
Std Err	2,1331	1,8895
Minimo	16,00	10.57
Máximo	44,00	34.71

Tabela 3.12: Número de Despertares Noturnos: grupo Placebo

Medidas	Pré-teste	Pós-teste
Média	22,6207	23.1093
std Dev	6,2367	7.2666
Std Err	1,6103	1.8762
Mínimo	11,80	14.35
Máximo	31,71	40.29

3.3.2 Teste de hipóteses

Este método tem como objetivo identificar a existência da diferença significativa entre as média do parâmetro número de despertares noturnos entre o grupo placebo e o grupo tratamento. A tabela a seguir contém os resultados dos testes de hipótese em estudo:

Tabela 3.13: Testes de Hipóteses: Número de Despertares Noturnos

Tipo	t_{obs}	Grau de Liberdade	P-valor	Intervalo de Confiança
Pós-teste	-0.35501	28	0.7252	$[-6.399849; 4.509182]$
Diferença	-2.7348	28	0.0107	$[-10.26551; -1.47316]$
Percentual	-2.7799	28	0.009608	$[-0.40094779; -0.06074523]$

O teste de hipótese pós-teste visa comparar o resultados finais dos grupos placebo e trazodona. Este teste visa avaliar se houve diferença médias apenas nos resultados médios finais de cada grupo. Logo a hipótese nula diz que as médias dos grupos de tratamento após a intervenção terapêutica são iguais e a hipótese alternativa que as médias foram diferentes.

Com a estatística do teste t-Student, foi obtido o p-valor 0,7252 seu resultado indica que a um nível de significância de 95% hipótese nula é rejeitada, ou seja, há evidências estatísticas da existência de diferença média do número de despertares noturnos levando em conta apenas o valor do pós-teste.

O teste da diferença entre escores visa testar a diferença entre os escores finais e iniciais entre os grupos. Este teste considera apenas o valor do efeito

médio obtido de cada tratamento imposto aos grupos. Ao observamos o p-valor 0.0107 para um nível de significância de 95%, a hipótese nula é rejeitada, mostrando assim que houve diferença significativa na média do número de despertares noturnos.

Ao testar a hipótese relativa aos percentuais com a estatística do teste t-student, a divisão pelo número de despertares noturnos inicial é uma fonte de controle de variação, assim, deseja-se testar a mudança relativa média do número de despertares noturnos dos grupos controlando pelo valor do pré-teste. Ao observamos o p-valor 0.009608 há evidências para rejeitar a hipótese nula logo, ao nível de confiança de 95% há evidências estatísticas que a média da mudança relativa dos grupos de tratamento entre os grupos é diferente.

3.3.3 Análise de Covariância

A análise de covariância visa tem como objetivo reduzir o efeito de variação da medida número de despertares noturnos do pré-teste na medida pós-teste. Com a medida de correlação de Pearson de 0.6153 verifica-se uma correlação moderada entre o número de despertares noturnos do pré-teste e o pós-teste, logo esta técnica pode ser indicada para descrever a variável pós-teste em função da covariável pré-teste.

O primeiro teste visa verificar a igualdade entre as médias dos tratamentos ajustados pela covariável, a hipótese nula é denotada por $\tau_{\text{placebo}} = \tau_{\text{trazodona}}$. Com este teste foi obtido o $F_{\text{obs}} = 4.06$ e o P-valor 0.0538, considerando um nível de significância de 95% com este teste há evidências de que não existe diferença entre as médias dos tratamentos.

Para avaliar se a covariável e a variável resposta são linearmente relacionadas, foi feito o teste de hipótese para testar a hipótese nula $\beta = 0$. Com um $F_{\text{obs}} = 22.77$ e o P-valor < 0.0001 logo, a hipótese nula foi rejeitada ao nível de confiança de 95% e verificamos a existência de relação linear entre número de despertares noturnos inicial e número de despertares noturnos final.

O modelo de regressão ajustado pela covariável é dado por:

$$Y_{ij} = 22.636 + 4.2636I + 0.6739X_{ij} + e_{ij},$$

$$\text{onde } I \begin{cases} 0 \text{ se recebeu o tratamento trazodona} \\ 1 \text{ se recebeu o tratamento placebo} \end{cases}$$

O gráfico abaixo mostra o ajuste dos tratamentos com base na covariável número de despertares noturnos inicial, o ajuste paralelo indica que o efeito da covariável é o mesmo para os tratamentos placebo e trazodona.

As tabelas abaixo apresentam os pesos médios da variável número de despertares noturnos pós-teste baseada nos grupos de tratamento placebo e trazodona, com e sem o ajuste e a diferença pela covariável número de despertares

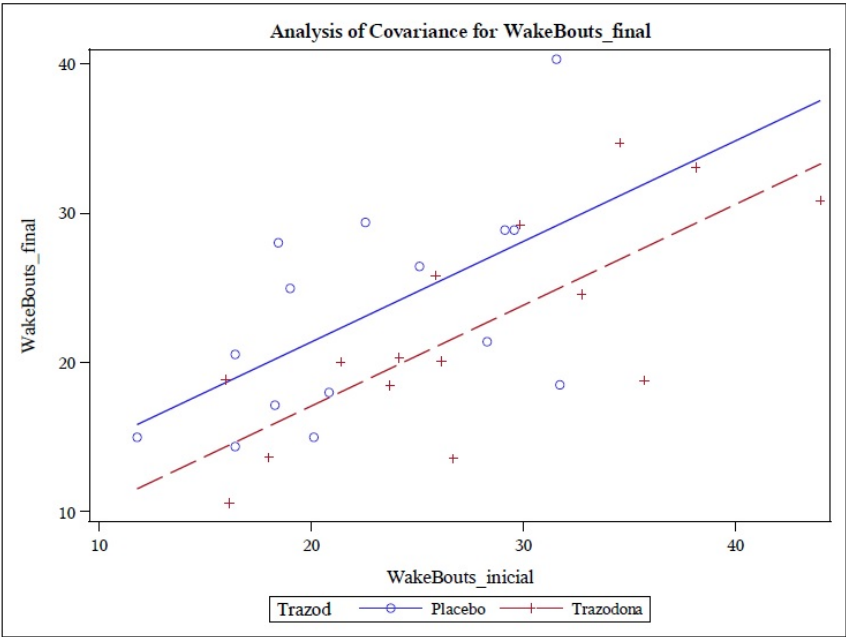


Figura 3.15: Ancova Número de Despertares Noturnos

noturnos pré-teste.

Tabela 3.14: Número médio de despertares noturnos

Grupo	Média	Média Ajustada	Intervalo de Confiança
Placebo	23,11	24,768506	[21, 784317; 27, 752695]
trazodona	22,16	20,504828	[17, 520639; 23, 489016]

Tabela 3.15: Diferença entre as médias ajustadas

Diferença	Intervalo de Confiança
4,263678	[−0, 075494; 8, 602850]

Através do teste de Tukey-Kramer que visa testar a igualdade entre as médias ajustadas, foi obtido um $T_{obs} < 0.0001$ e um p-valor 0.0538 a um nível de significância de 95% conclui-se que há diferença significativa entre as médias ajustadas, e ao observamos o valor da diferença podemos observar que média os indivíduos do grupo trazodona tiveram uma redução de 4 de despertares norturno no tempo de sono noturno em relação ao grupo placebo.

Com o gráfico a seguir podemo-se observar como a média ajustada

pelo modelo do covariância se desloca entre os grupos trazodona e placebo, evidência a diferença entre as médias ajustadas dos tratamento.

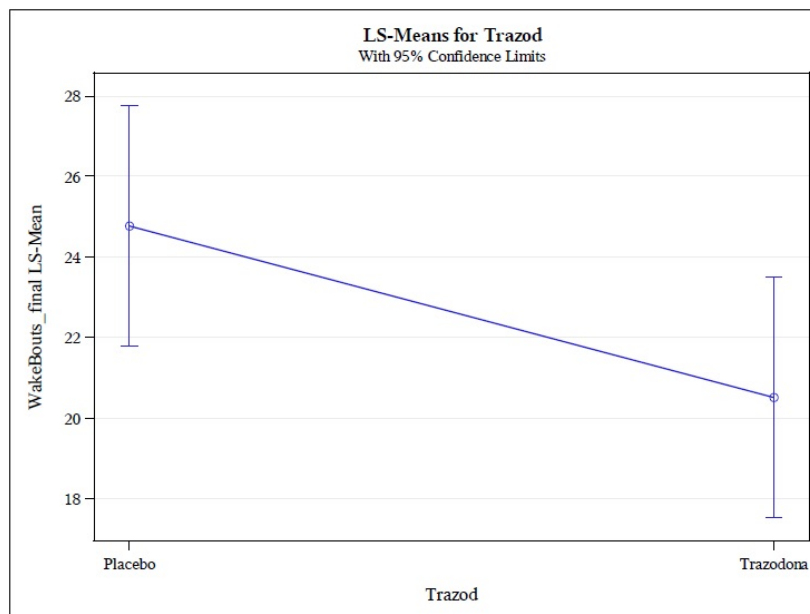


Figura 3.16: Médias Ajustadas Número de Despertares Noturnos

Ao observarmos os gráficos e as médias ajustadas pela análise de covariância, observa-se que com a redução da variação do pré-teste a média do número de despertares noturnos do grupo trazodona foi maior que a do grupo, com isso pode-se concluir que tratamento com a trazodona surtiu efeito ao prolongar o número de despertares noturnos dos pacientes.

3.3.4 Análise de Medida Repetida

A medida repetida é um método em que a variável resposta é medida em tempos diferentes, com este método observa-se a tendência no tempo na variável resposta em diferentes condições de tratamento, por meio de testes de hipótese será verificado o efeito das variáveis do modelo.

Abaixo segue o boxplot produzido baseado na maneira com que os indivíduos observados reagem aos tratamentos com o decorrer do tempo. Ele auxiliará a análise dos dados do número de despertares noturnos, de maneira a reforçar as respostas dos testes de hipótese descritos a seguir.

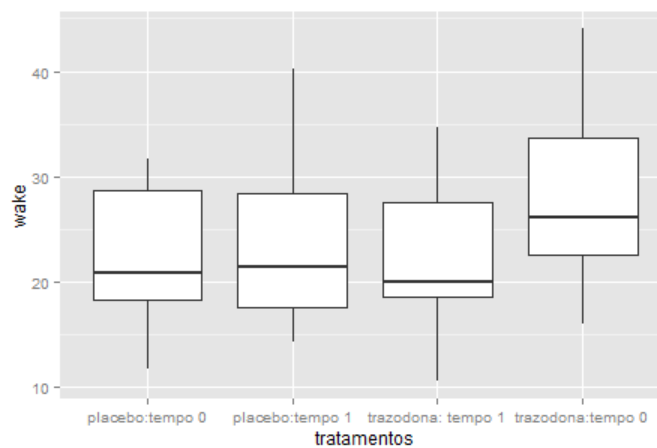


Figura 3.17: Boxplot do Número de Despertares Noturnos

Estes gráficos sugerem que não houve grande variação entre as medidas repetidas. Houve um aumento na mediana do número de despertares noturnos no tempo 0 do grupo tratado com o medicamento trazodona, já os boxplots do grupo placebo indicam que não houve variação entre as medidas repetidas.

A primeira suposição a qual deseja-se verificar é o efeito dos tratamentos, a hipótese é denotada por $\alpha_1 = \alpha_2$. Por meio do teste F foi obtido a estatística $f_{obs} = 1.37$ e o p-valor 0.2620; considerando um nível de confiança de 95% temos evidências de que os efeitos dos tratamentos não são significativos na variável número de despertares noturnos.

O segunda hipótese verifica se o tempo teve efeito significativo no

número de despertares noturnos, a hipótese nula é denotada por $\beta_0 = \beta_1$. O teste de hipótese resultou na estatística $f_{obs} = 2.07$ e o p-valor 0.1727; considerando um nível de confiança de 95% a hipótese nula não foi rejeitada, logo verificou-se que o efeito do tempo não foi significativo no número de despertares noturnos.

A terceira hipótese verifica se houve interação entre o tratamento e o tempo, a hipótese nula é denotada por:

$$H_0 : \alpha\beta_{10} = \alpha\beta_{11} = \alpha\beta_{20} = \alpha\beta_{21},$$

ou seja, os deseja-se testar se o efeito da interação entre o tratamento e o tempo foi significativo para o resultado da variável resposta. Com a estatística F foi obtido $f_{obs} = 2.97$ e o p-valor 0.1067 considerando um nível de confiança de 95% o teste indica que não houve interação. O gráfico abaixo apresenta os perfis das observações:

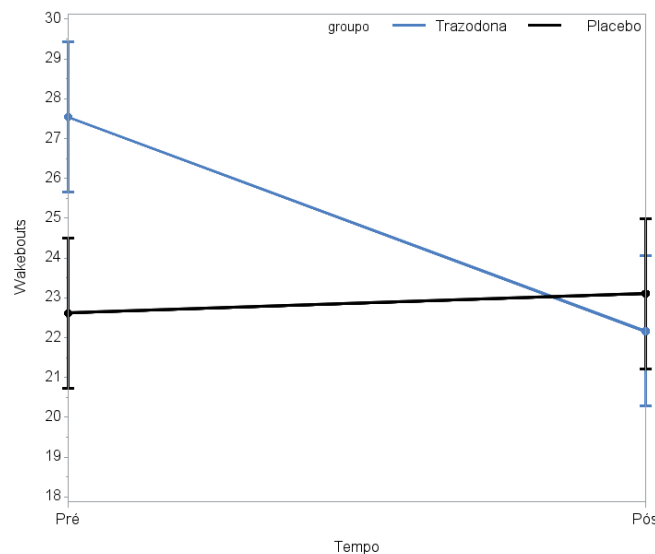


Figura 3.18: Perfil do Número de Despertares Noturnos

Com este gráfico podemos observar a média dos resultados do número de despertares noturnos no pré-teste e no pós-teste com seus intervalos de confiança, ele apresenta perfis cruzados indicando que poderia haver interação, porém observamos que as retas se cruzam no resultado do pós-teste e que este se deu resultado aproximado.

Logo aliando aos resultados dos testes de hipótese e aos boxsplot, há evidências de que o tratamento com a trazodona não teve efeito significativo no número de despertares noturnos, uma vez que os seus efeitos não apresentaram resultados significantes na análise dos resultados de medidas repetidas.

3.4 Porcentagem de Sono no Período Noturno (effic)

3.4.1 Análise Descritiva

A variável porcentagem de sono no período noturno mede a porcentagem do sono do paciente após o início do sono até o ultimo despertar. O gráfico a seguir mostra a dispersão dos pontos de acordo com os grupos de tratamento.

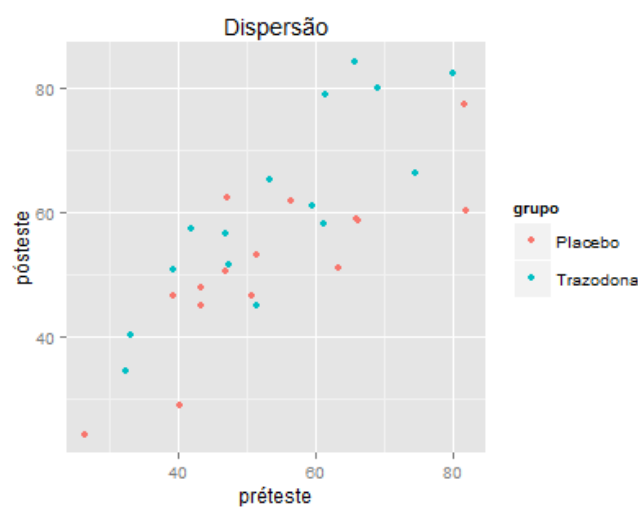


Figura 3.19: Gráfico de dispersão Porcentagem de Sono no Período Noturno

Com este gráfico podemos observar que os dados dos grupos trazodona e placebo se comportam de forma crescente, indicando que os tratamentos ajudam a aumentar a porcentagem de sono no período noturno.

O gráfico a seguir descreve a densidade dos dados do pré-teste e do pós-teste, através do teste Shapiro-Wilk verificou-se a normalidade dos dados e foi obtido os p-valores 0.5642 e 0.4178 para as observações do pós-teste do grupo trazodona e do placebo, considerando um nível de significância de 95% foi verificado que os dados seguem a distribuição normal.

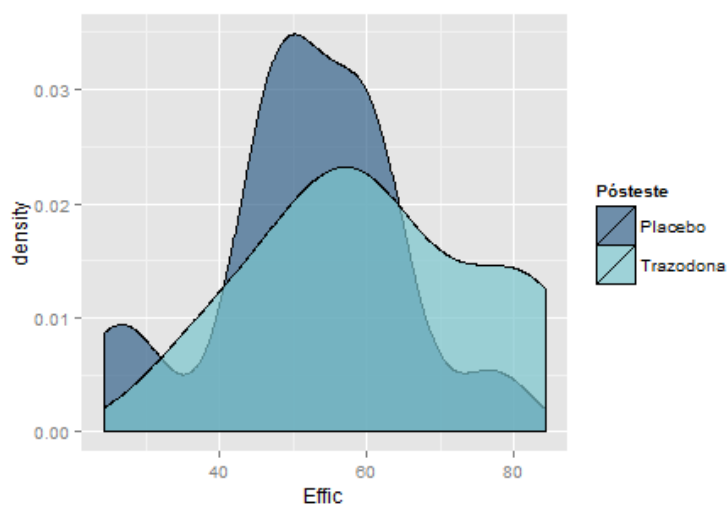


Figura 3.20: Densidade da Porcentagem de Sono no Período Noturno

Com esta análise inicial dos dados, pode ser observado que houve uma mudança na porcentagem de sono no período noturno dos pacientes que foram tratados com a trazodona, em média a porcentagem de sono no período noturno dos pacientes do grupo tratamento era 54,45 e depois do tratamento a média se deslocou para 60,87 minutos.

As tabelas abaixo apresentam as medidas de dispersão da variável porcentagem de sono no período noturno por grupos de tratamento.

Tabela 3.16: Porcentagem de Sono no Período Noturno: grupo Trazodona

Medidas	Pré-teste	Pós-teste
Média	54,4533	60,8733
std Dev	14,6222	15,4787
Std Err	3,7754	3,9966
Minimo	32,30	34,5600
Máximo	80,00	84,3500

Tabela 3.17: Porcentagem de Sono no Período Noturno: grupo Placebo

Medidas	Pré-teste	Pós-teste
Média	53,6133	51,6140
std Dev	15,6133	13,1553
Std Err	4,0613	3,3967
Mínimo	26,40	24,33
Máximo	82,10	77,32

Em comparação ao grupo trazodona, o grupo placebo não apresentou variação significativa na média da porcentagem de sono no período noturno, no início do estudo apresentavam a porcentagem média de sono no período noturno de 53,6133 e no pós-teste apresentaram a porcentagem média de sono no período noturno de 51,6140 logo, houve uma diminuição na porcentagem de sono no período noturno.

3.4.2 Teste de hipóteses

Este método busca identificar se existe diferença média entre os grupos do parâmetro porcentagem de sono no período noturno. A tabela a seguir contém o resultados dos testes de hipótese em estudo relativo o grupo placebo e o grupo tratamento:

Tabela 3.18: Testes de Hipóteses: Porcentagem de Sono no Período Noturno

Tipo	t_{obs}	Grau de Liberdade	P-valor	Intervalo de Confiança
Pós-teste	1.7654	28	0.08841	$[-1.484562; 20.003228]$
Diferença	2.6142	28	0.01423	$[1.822259; 15.016408]$
Percentual	2.5761	28	0.01556	$[0.0310933; 0.2725044]$

O teste de hipótese da variável pós-teste compara o resultados finais dos grupos placebo e tratamento, visa avaliar se houve diferença médias apenas nos resultados médios finais de cada grupo. Logo a hipótese nula diz respeito que as médias do grupo placebo e tratamento após a intervenção são iguais e a hipótese alternativa que as médias foram diferentes.

Através da estatística do teste t-Student, com o p-valor 0.08841 seu resultado indica que a um nível de significância de 95% hipótese nula não é rejeitada, ou seja, não há evidências estatísticas da existência de diferença média entre a porcentagem de sono noturno entre os grupos levando em conta apenas o valor do pós-teste.

O teste da diferença entre escores visa detectar diferença entre os escores finais e iniciais entre os grupos de tratamento. Ele considera apenas o valor do efeito médio obtido de cada tratamento, ao observamos o p-valor 0.01423 a um nível de significância de 95%, a hipótese nula é rejeitada, mostrando assim que houve diferença significativa na média da diferença média da porcentagem de sono noturno entre os grupos de tratamento.

Ao testar a hipótese relativa a média dos percentuais temos uma fonte de controle de variação que é o porcentagem de sono noturno inicial, ou seja, queremos testar a mudança relativa média do porcentagem de sono noturno

dos grupos controlado pelo valor do pré-teste. Ao observamos o p-valor 0.01556 há evidências para não rejeitar a hipótese nula, ao nível de confiança de 95% concluímos que houve uma mudança relativa na média percentual dos grupos de tratamento.

3.4.3 Análise de Covariância

A análise de covariância visa reduzir o efeito de variação da medida porcentagem de sono no período noturno do pré-teste na medida após a intervenção, o pós-teste. Através da medida de correlação de Pearson a variável porcentagem de sono no noturno apresentou correlação forte de 0.78965 entre a porcentagem de sono no noturno inicial e o final de ambos os grupos de tratamento.

Com este dado de correlação há indícios que o método de análise de covariância seja indicado para descrever o modelo porcentagem de sono no noturno final em função da covariável porcentagem de sono no noturno inicial.

Para verificar se a covariável e a variável resposta são linearmente relacionadas foi realizado o teste de hipótese e verificado a hipótese que $\beta = 0$. Com esse teste foi obtido um $F_{obs} = 56.78$ e p-valor $< 0,0001$ logo, a hipótese nula foi rejeitada ao nível de confiança de 95% e verificamos a existência de relação linear entre a porcentagem de sono no noturno inicial e a porcentagem de sono no noturno final.

Para avaliar se o efeito da covariável na variável resposta é significativo, foi feito o teste de hipótese para testar a hipótese nula $\beta = 0$. Com um $F_{obs} = 56.78$ e o P-valor < 0.0001 podemos admitir que o efeito da porcentagem de sono no noturno do pré-teste na porcentagem de sono no noturno do pós-teste é significativo.

O modelo de regressão ajustado pela covariável é dado por:

$$Y_{ij} = 56.24367 - 8.6052I + 0.7786X_{ij} + e_{ij},$$

$$\text{Onde } I \begin{cases} 0 \text{ se recebeu o tratamento trazodona} \\ 1 \text{ se recebeu o tratamento placebo} \end{cases}$$

O gráfico abaixo mostra o ajuste dos tratamentos com base na covariável porcentagem de sono no noturno inicial, o ajuste paralelo indica que o efeito da covariável é o mesmo para os tratamentos placebo e trazodona.

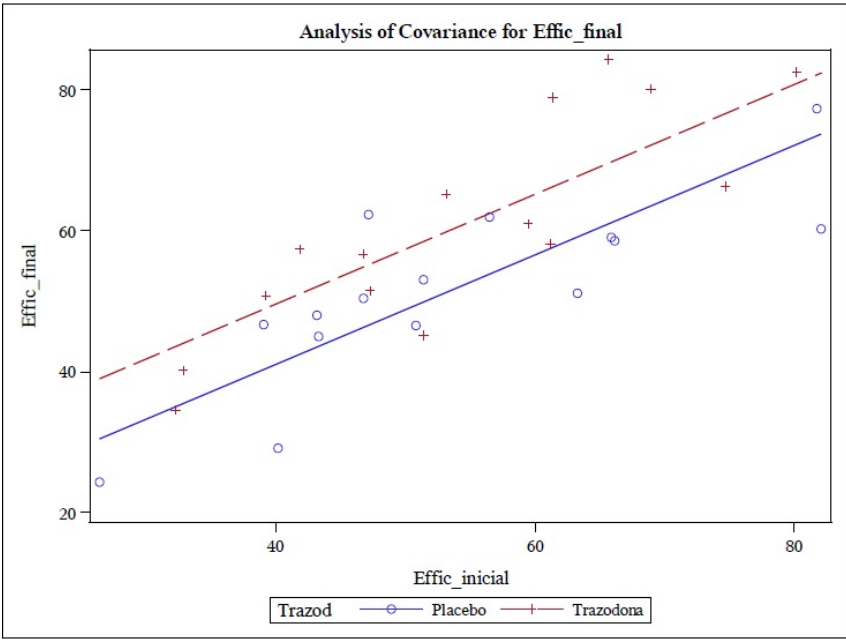


Figura 3.21: Ancova Porcentagem de Sono no Período Norturno

As tabelas abaixo apresentam os pesos médios da variável porcentagem de sono no norturno pós-teste baseada nos grupos de tratamento placebo e trazodona, com e sem o ajuste e a diferença da covariável número de despertares noturnos pré-teste.

Tabela 3.19: Porcentagem de Sono no Período Norturno médio

Grupo	Média	Média Ajustada	Intervalo de Confiança
Placebo	51.61	51,941046	[47, 540792; 56, 341300]
trazodona	60.87	60,546288	[56, 146034; 64, 946542]

Tabela 3.20: Diferença entre as médias ajustadas

Diferença	Intervalo de Confiança
-8,605242	[-14, 829385; -2, 381099]

O teste de Tukey-Kramer tem como objetivo testar a igualdade entre as médias ajustadas, logo com um $T_{obs} < 0.0001$ e um p-valor 0.0085 a um nível de significância de 95% conclui-se que há diferença significativa entre as médias ajustadas, ao observar a diferença entre as médias ajustadas conclui-se que o grupo trazodona teve 8% de sono a mais que os indivíduos do grupo placebo.

O gráfico a seguir mostra como a média ajustada pelo modelo do covariância se desloca entre os grupos trazodona e placebo, evidenciando através dos teste anteriores que o tratamento com a Trazodona teve efeito positivo.

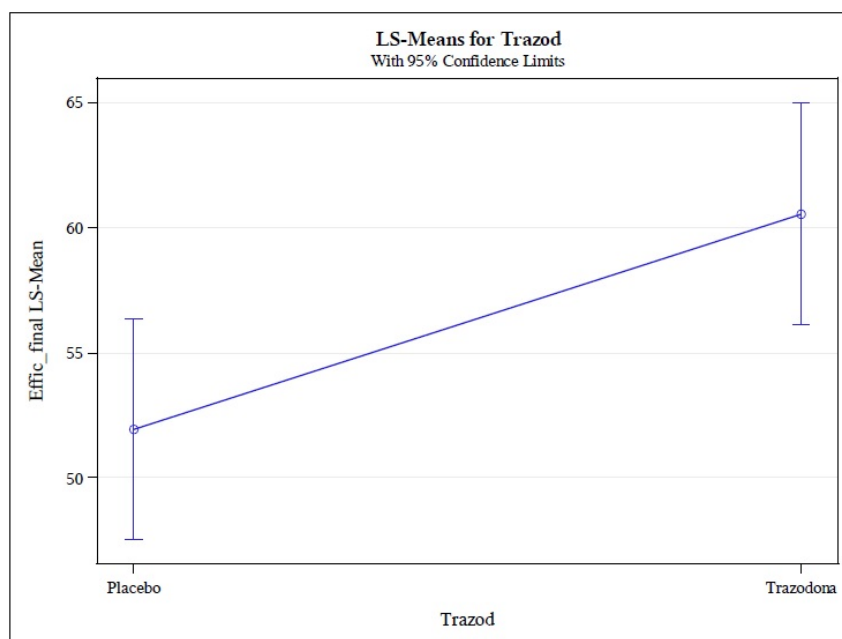


Figura 3.22: Médias Ajustadas Porcentagem de Sono no Período Noturno

Ao observarmos os gráficos e as médias ajustadas pela análise de covariância, observa-se que houve aumento na porcentagem de sono no período noturno entre o grupo trazodona e o grupo placebo, com isso pode-se concluir que tratamento com a trazodona surtiu efeito e aumentou a porcentagem de sono noturno dos pacientes.

3.4.4 Análise de Medida Repetida

A medida repetida é um método em que a variável resposta é medida sucessivamente de forma longitudinal. Através deste método, observa-se o efeito do tempo da variável resposta evidenciando diferentes condições de tratamento, por meio de testes de hipótese será verificado o efeito das variáveis do modelo.

Abaixo segue o boxplot produzido baseado na maneira com que os indivíduos observados reagem aos tratamentos com o decorrer do tempo. Ele auxiliará a análise dos dados do tempo total de sono, de maneira reforçar as respostas dos testes de hipótese descritos a seguir.

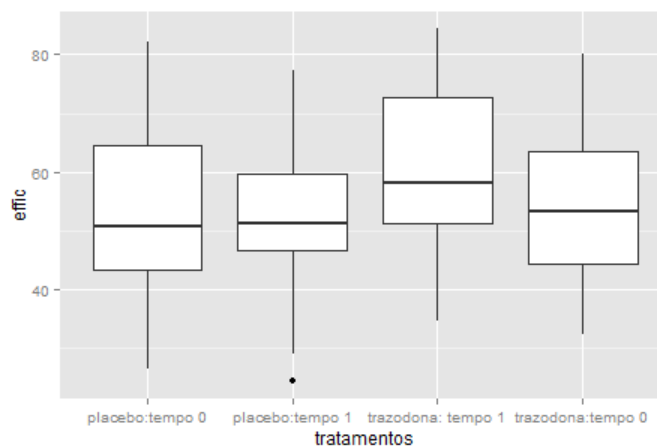


Figura 3.23: Boxplot Porcentagem de Sono no Período Noturno

As informações do gráfico sugerem que não houve variação evidente entre as medidas repetidas. Houve um aumento na mediana do porcentagem de sono noturno no tempo 1 do grupo trazodona, já os boxplots do grupo placebo indicam que não houve variação entre as medidas repetidas.

A primeira suposição que será testada, é denotada por $\alpha_1 = \alpha_2$; qual o objetivo é verificar se o efeito dos tratamento são significativos. Por meio do teste F foi obtido a estatística $f_{obs} = 2.63$ e o p-valor 0.1272; considerando um nível de confiança de 95% temos evidências de que os efeitos dos tratamentos não são significativos na variável porcentagem de sono noturno.

O segunda hipótese denotada por $\beta_0 = \beta_1$, o qual verifica se o tempo

teve efeito significativo na variável resposta. O teste de hipótese resultou na estatística $f_{obs} = 0.50$ e o p-valor 0.4895, considerando um nível de confiança de 95% a hipótese nula não foi rejeitada, logo verificou-se que o efeito do tempo não foi significativo na variável porcentagem de sono noturno.

A terceira hipótese verifica se há interação entre o tratamento e o tempo, a hipótese nula é denotada por:

$$H_0 : \alpha\beta_{10} = \alpha\beta_{11} = \alpha\beta_{20} = \alpha\beta_{21},$$

ou seja, os deseja-se testar se o efeito da interação entre o tratamento e o tempo é significativo. Com a estatística F foi obtido $f_{obs} = 1.83$ e o p-valor 0.1978 considerando um nível de confiança de 95% o teste indica que a interação foi nula, logo não houve interação entre o tempo e o tratamento. O gráfico abaixo apresenta os perfis das observações:

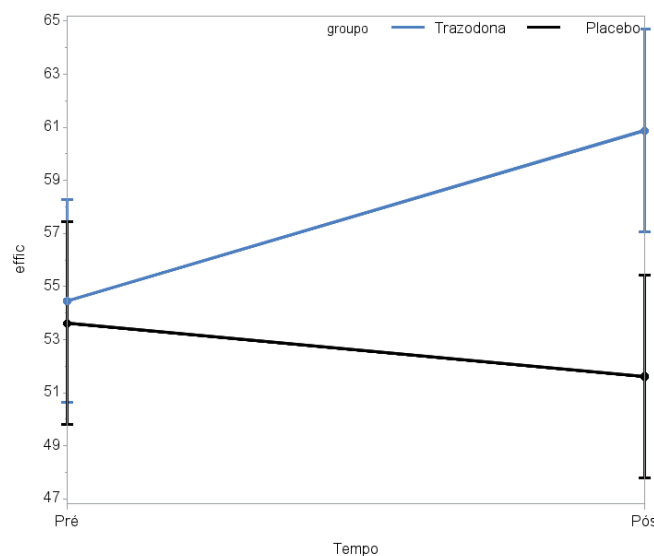


Figura 3.24: Perfil Porcentagem de Sono no Período Noturno

Com este gráfico podemos observar a média dos resultados da porcentagem de sono no período noturno no pré-teste e no pós-teste com seus intervalos de confiança. O gráfico apresenta características de perfil em paralelo, ou seja há evidências que os dados não apresentam interação.

Aliado aos resultados dos testes de hipótese e ao boxsplot, conclui-

se que o tratamento com a trazodona não teve efeito significativo no porcentagem de sono no período norturno, uma vez que os seus efeitos não apresentaram resultados significantes na análise dos resultados de medidas repetidas.

3.5 Duração Total do Sono no Período Diurno (dtst)

3.5.1 Análise Descritiva

A variável duração total do sono diurno foi medida em minutos, com o gráfico a seguir pode ser observado a dispersão dos pontos de acordo com os grupos de tratamento.

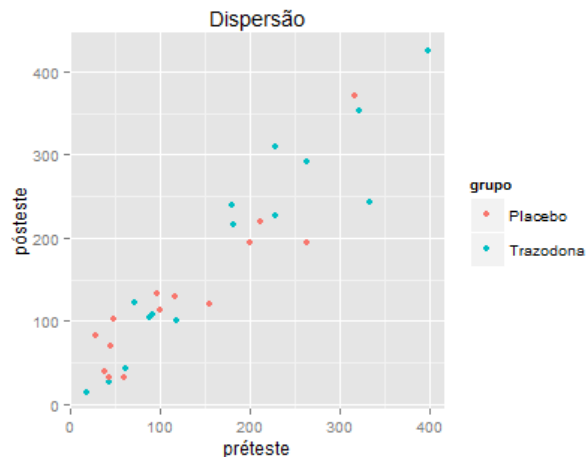


Figura 3.25: Gráfico de dispersão Duração Total do Sono no Período Diurno

Com este gráfico, pode ser observado que os dados dos grupos trazodona e placebo se comportam de forma crescente, nota-se que os dados do grupo placebo não estão tão dispersos quanto os dados do grupo trazodona, que têm um comportamento assintoticamente crescente.

O gráfico a seguir descreve a densidade dos dados do pré-teste e do pós-teste, através do teste Shapiro-Wilk para verificou-se a normalidade dos dados e foi obtido os p-valores 0.524 e 0.03345 para as observações do pós-teste para os dados do tratamento do grupo trazodona e placebo, com isso verificou-se que os dados do grupo trazodona apresentaram normalidade porém, o teste indicou que dados do grupo placebo não seguem a distribuição normal.

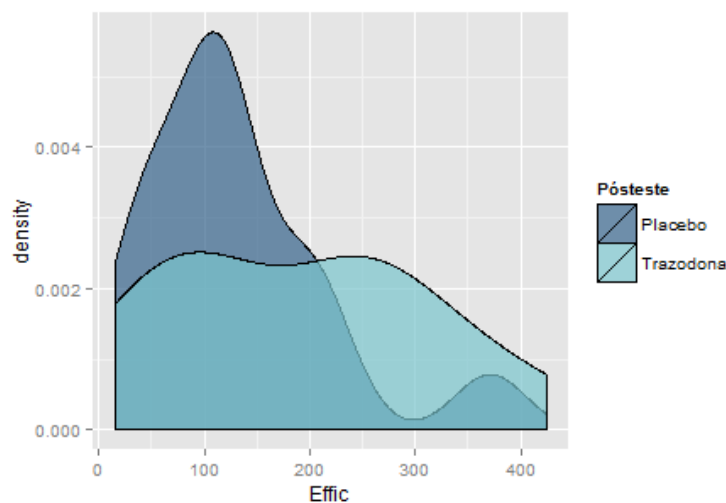


Figura 3.26: Densidade da Duração Total do Sono no Período Diurno

Com esta análise inicial dos dados, pode ser observado que houve uma mudança na duração total do sono no período diurno dos paciente que foram tratados com a trazodona, em média tempo total de sono dos pacientes do grupo tratamento era 175,3 minutos e depois do tratamento a média se deslocou para 188,2 minutos, no grupo placebo que os pacientes também apresentaram um aumento no no tempo médio de sono, porém ao observarmos as outras medidas de dispesão temos indicação de que houve uma mudança positiva na duração total do sono no período diurno com o tratamento da Trazodona.

Tabela 3.21: Duração Total do Sono no Período Diurno: grupo Trazodona

Medidas	Pré-teste	Pós-teste
Média	175,3	188,2
std Dev	117,1	125,1
Std Err	30,2455	32,2942
Minimo	18,62	14,84
Máximo	397,60	425,2

Tabela 3.22: Duração Total do Sono no Período Diurno: grupo Placebo

Medidas	Pré-teste	Pós-teste
Média	121,6	129,9
std Dev	89,5303	88,1087
Std Err	23,1166	22,7498
Mínimo	28,14	31,69
Máximo	317,4	371,2

3.5.2 Teste de hipóteses

O objetivo desta sessão é avaliar e identificar indícios de que existe diferença média entre os grupos de tratamentos investigados relativo a duração total do sono no período diurno. A tabela a seguir contém os resultados dos testes de hipótese relativo aos grupos de tratamento em estudo:

Tabela 3.23: Testes de Hipóteses: Duração Total do Sono no Período Diurno

Tipo	t_{obs}	Grau de Liberdade	P-valor	Intervalo de Confiança
Pós-teste	1.4744	28	0.1515	$[-22.6745; 139.1612]$
Diferença	0.32872	28	0.7448	$[-23.87625; 33.00425]$
Percentual	-0.9755	28	0.3377	$[-0.5278442; 0.1872838]$

O teste de hipótese Pós-teste compara o resultados finais da duração do sono durante o dia dos grupos placebo e tratamento, ele avalia se houve diferença médias apenas nos resultados médios finais de cada grupo. Ao observamos o p-valor 0.1515 considerando um nível de significância de 95% constatamos que não houve diferença significativa entre a duração do sono durante o dia entre os grupos placebo e tratamento.

O teste da diferença entre escores visa identificar a diferença média da duração do sono no período diurno finais e iniciais entre os grupos. Ao observamos o p-valor 0.7448 para um nível de significância de 95%, a hipótese nula de que a variação média da duração total do sono durante o dia é igual entre os grupos não é rejeitada, assim a partir deste valor o teste indica que não houve diferença

significativa entre os tratamentos.

Ao testar a hipótese relativa aos percentuais temos uma fonte de controle de variação que é a duração total do sono no período diurno inicial, ou seja, queremos testar a mudança relativa média da duração total do sono no período diurno dos grupos controlado pelo valor do pré-teste. Ao observarmos o p-valor 0.3377 há evidências para não rejeitar a hipótese nula, ao nível de confiança de 95% concluímos que a mudança relativa dos grupos de tratamento não diferem entre si.

Ao observarmos os testes de hipóteses os testes para avaliar o pós-teste e a mudança relativa concluíram que não houve mudança na média da duração de sono durante o dia entre os grupos porém ao analisarmos o teste percentual ele mostrou que houve uma mudança entre as médias.

3.5.3 Análise de Covariância

Este método visa reduzir o efeito de variação da medida duração total do sono no período diurno do pré-teste na medida do pós-teste. Através da medida de correlação de Pearson foi verificado que as medidas do pré-teste e do pós-teste possuem alta correlação o valor obtido foi 0.9409 .

Com este nível de correlação o método de análise de covariância é indicado para descrever o modelo duração total do sono diurno final em função da covariável porcentagem de sono no noturno inicial.

O primeiro teste visa verificar a igualdade entre as médias dos tratamentos ajustados pela covariável pré-teste. A hipótese nula é denotada por $\tau_{placebo} = \tau_{trazodona}$. Através deste teste foi obtido a estatística $F_{obs} = 0.17$ e o p-valor 0.6805, considerando um nível de significância de 95% este teste indica que existe diferença entre as médias dos tratamentos.

Para verificar se a covariável e a variável resposta são linearmente relacionadas, foi realizado o teste de hipótese F para testar a hipótese nula $\beta = 0$. Resultando no $F_{obs} = 192.87$ e um p-valor < 0.0001 , logo podemos admitir que o efeito do duração total do sono diurno inicial no resultado do pós-teste é signifi-

cativo.

O modelo de regressão ajustado pela covariável é dado por:

$$Y_{ij} = 159.0390 - 6.0727I + 0.9718X_{ij} + e_{ij},$$

Onde $I \begin{cases} 0 \text{ se recebeu o tratamento trazodona} \\ 1 \text{ se recebeu o tratamento placebo} \end{cases}$

O gráfico abaixo mostra o ajuste dos tratamentos com base na covariável tempo total de sono inicial, o ajuste paralelo indica que o efeito da covariável é o mesmo para os tratamentos placebo e trazodona.

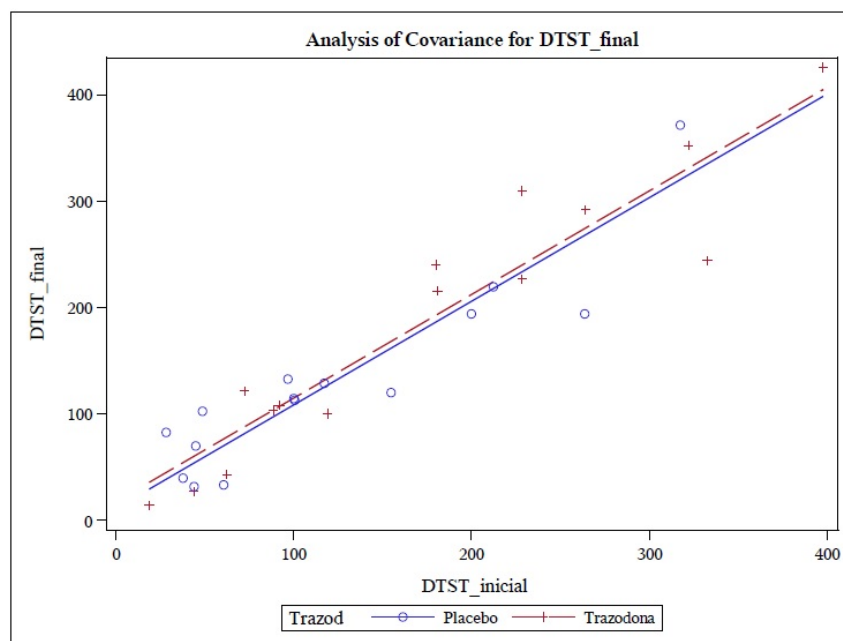


Figura 3.27: Ancova Duração Total do Sono no Período Diurno

As tabelas abaixo apresentam os pesos médios da variável duração total do sono diurno baseada nos grupos placebo e trazodona, com e sem o ajuste e a diferença pela covariável duração total do sono diurno inicial.

Tabela 3.24: Duração Média do Total do Sono no Período Diurno

Grupo	Média	Média Ajustada	Intervalo de Confiança
Placebo	129.90	156,002601	[135, 190134; 176, 815069]
trazodona	188.20	162,075399	[141, 262931; 182, 887866]

Tabela 3.25: Diferença entre as médias ajustadas

Diferença	Intervalo de Confiança
-6,072797	[-36, 006292; 23, 860697]

O foi feito o teste de Tukey-Kramer para testar a igualdade entre as médias ajustadas, logo com um $T_{obs} < 0.0001$ e um p-valor 0.6805 a um nível de significancia de 95% o teste indica que não houve diferença significativa entre as médias ajustadas.

Com o gráfico a seguir podemos observar o comportamento das médias dos grupos trazodona e placebo ajustadas pelo modelo do covariância, e que a diferença entre elas não foi significativa.

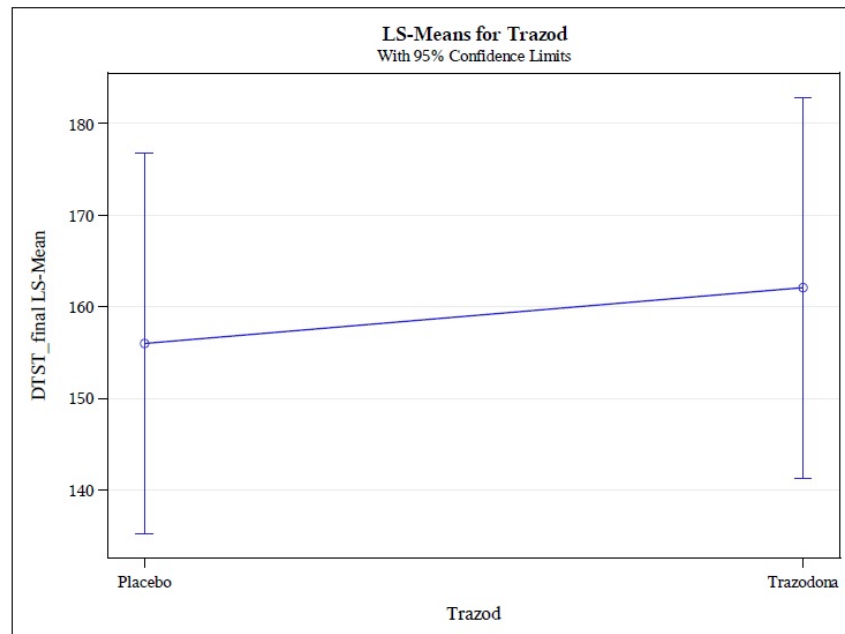


Figura 3.28: Médias Ajustadas Duração Total do Sono no Período Diurno

Ao observar os gráficos e as médias ajustadas pela análise de covariância, observa-se que houve um aumento na duração total do sono diurno do grupo trazodona porém não foi um aumento significativo.

3.5.4 Análise de Medida Repetida

A medida repetida é um método de delineamento, em que a variável resposta é medida sucessivamente de forma longitudinal. Com esse método é observado a tendência no tempo da variável duração total do sono diurno em diferentes tratamentos, por meio de testes de hipótese será verificado o efeito das variáveis.

Abaixo segue o boxplot produzido baseado na maneira com que os indivíduos observados reagem aos tratamentos com o decorrer do tempo. Ele auxiliará a análise dos dados do duração total do sono diurno, de maneira reforçar as respostas dos testes de hipótese descritos a seguir.

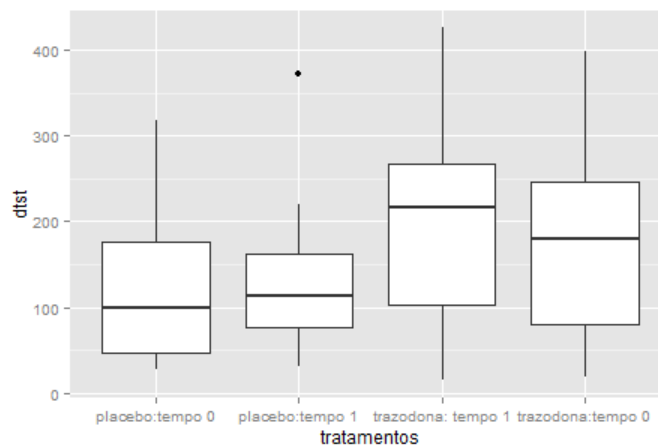


Figura 3.29: Boxplot da Duração Total do Sono no Período Diurno

Estes gráficos sugerem que não houve grande variação entre as medidas repetidas. Houve um aumento na mediana do tempo total de sono no tempo 1 do grupo tratado com o medicamento trazodona, já os boxplots do grupo placebo indicam que não houve variação entre as medidas repetidas.

A primeira suposição que será testada, é denotada por $\alpha_1 = \alpha_2$. O qual o objetivo é verificar se o efeito dos tratamentos são significativos, por meio do teste F foi obtido a estatística $f_{obs} = 7.49$ e o p-valor 0.0161; considerando um nível de confiança de 95% temos evidências de que os efeitos dos tratamentos foram significativos na variável duração total do sono diurno.

O segunda hipótese o qual deseja-se verificar, é se o tempo teve efeito significativo na variável resposta, a hipótese nula é denotada por $\beta_0 = \beta_1$. O teste de hipótese resultou na estatística $f_{obs} = 0.27$ e o p-valor 0.6137; considerando um nível de confiança de 95% a hipótese nula não foi rejeitada, logo verificou-se que o efeito do tempo não foi significativo na variável resposta duração total do sono diurno.

A terceira hipótese e a mais importante entre os testes, busca verificar a interação entre o tratamento e o tempo, a hipótese nula é denotada por:

$$H_0 : \alpha\beta_{10} = \alpha\beta_{11} = \alpha\beta_{20} = \alpha\beta_{21},$$

ou seja, os deseja-se testar se o efeito da interação entre o tratamento e o tempo é significativo.

Com a estatística F foi obtido $f_{obs} = 0.01$ e o p-valor 0.9127 considerando um nível de confiança de 95% o teste indica que a interação foi nula, como o resultado deste teste se sobrepõe aos outros testes, conclui-se que não houve interação significativa para entre o tempo e o tratamento no resultado da variável duração total do sono diurno. O gráfico abaixo apresenta os perfis das observações:

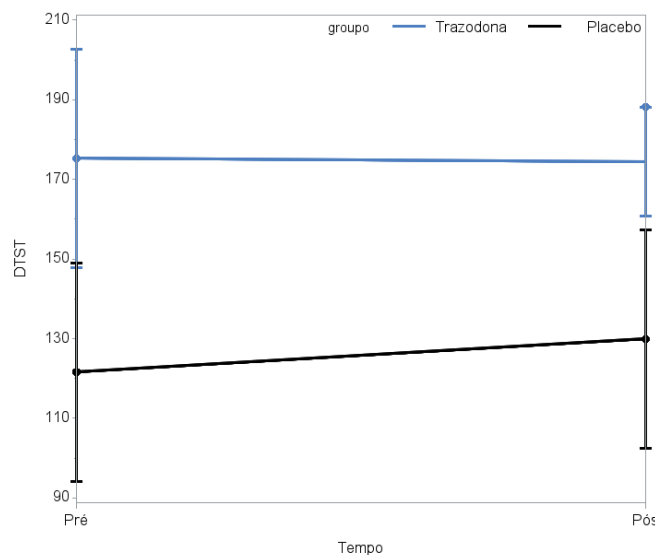


Figura 3.30: Perfil Duração Total do Sono Diurno

Este gráfico evidencia a média dos resultados da duração total do sono diurno no pré-teste e no pós-teste com seus intervalos de confiança, ele apresenta perfis em paralelo, mostrando que os dados não apresentam interação e mostrando o deslocamento entre as médias dos tratamentos trazodona e placebo.

O gráfico ressalta os resultados dos testes de hipótese e do boxsplot, conclui-se que o tratamento com a trazodona não teve efeito significativo na duração total do sono diurno, uma vez que os seus efeitos não apresentaram resultados significantes na análise dos resultados de medidas repetidas.

Capítulo 4

Considerações Finais

4.1 Discussão dos Métodos

Os métodos apresentados neste trabalho abordaram diferentes perspectivas das mesmas variáveis. Ao analisar os escores do pós-teste foram obtidos diferentes resultados, devido a fontes de variações diferentes, a partir de manipulações para a análise no teste simples de hipótese ou quando foi considerada covariáveis na análise de covariância e na análise de medida repetida.

O teste de hipótes para médias, que em sua construção foi realizado após verificar-se pelo teste de hipótese que as variâncias das variáveis respostas eram iguais entre os grupos, quando apenas foi avaliado as manipulações, estas apresentaram diferentes resultados quando a variável resposta foi manipulada sob diferentes abordagens.

O teste de hipótese para o resultado do pós-teste foi rejeitado para todas as variáveis estudadas, indicando que não houve diferença significativa entre a médias dos tratamentos com o medicamento trazodona e o placebo. Já os testes para variação percentual e diferença entre pós-teste e pré-teste apresentaram resultados mais consistentes uma vez que foi controlado pela fonte de variação do pré-teste. As variáveis tempo de despertares noturnos, número de despertares noturnos e porcentagem de sono noturno indicaram que houve variação significativa nas médias dos tratamentos indicando a eficácia do tratatamento com a

trazodona, porém as outras variáveis não apresentaram resultados significativos.

A análise de covariância foi utilizada para verificar a relação entre a variável resposta pós-teste e a covariável, o pré-teste, com o objetivo de reduzir a variabilidade do termo erro e fazer um estudo mais poderoso para comparar os resultados efeitos dos tratamentos. Com a análise, foi observado que as variáveis tempo total de sono, número de despertares noturnos e porcentagem do sono durante o período noturno apresentaram um aumento significativo no teste das médias ajustadas, evidenciando que o tratamento com a trazodona teve efeito significativo tempo de sono dos indivíduos do estudo.

A análise de medida repetida tem como objetivo verificar as tendências dos dados no tempo e revelar o quão rápido os indivíduos do estudo responderam ao tratamento, ou em quanto tempo se manifestou os efeitos dos tratamentos. O método de análise de medida repetida não apresentou resultados significativos para as interações entre efeito e tempo para nenhuma variável, ou seja rejeitou todos os efeitos do tempo com o tratamento em todas as variáveis observadas.

Entre os métodos estudados de delineamento pré-teste e pós-teste, os métodos que melhor se adequaram a distribuição dos dados foram os testes de hipóteses que levaram em consideração o pré-teste e a análise de covariância, uma vez que em seus resultados consideraram o valor do pré-teste como fonte de variação no resultado do pós-teste. A análise de medida não se mostrou tão adequada aos dados devido a sua sensibilidade a poucas medidas no tempo, pois o estudo foi avaliado com apenas duas medidas que foram colhidas em intervalos de tempos moderados de tempo.

Referências Bibliográficas

BONATE L. P. **Analysis Of Pretest-Posttest Designs**. U.S.A. 2000, Chapman Hall/CRC. 202p.

BARBOSA M. **Uma Abordagem para análise de dados com medidas repetidas utilizando modelos lineares mistos** Brasil, 2009,Dissertação (Mestrado em Agronomia)- Escola de Agronomia "Luiz de Queiroz"v15 p.118

CAMARGOS E.F, LOUZADA L.L., QUINTAS J.L., NAVES J.O, LOUZADA F.M. **Trazodones Improves Sleep Parameters in Alzheimers Disease Patients: A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study**. Brazil. 24p

DIMITROV D. M. e RUMRILL P. D. **Pretest-posttest designs and measurement of Change**. U.S.A 2003, IOS Press

FISHER R. A. **Statistical Methods For Research Workers** New York, 1954, Hafner

NOBRE J.S., SINGER J.M G. **Residual Analysis for Lienar Mixed Models** Berlin, 2007, Biometrical Journal, p. 863

MONTGOMERY D.C. **Designs and Analysis of Experiments** 12th edition, New York, 2001, J. Wiley p.684

NETER J., KUTNER, M.H., NACHTSHEIM, C.J. **Applied Linear Statistical Models** 5. ed. , USA, 2005, McGraw-Hill

KUEHL R. O. **Diseño de Experimentos** 2ªed.,México, 2001, Thomson Learning

RAMALHO G. **Utilização de modelos lineares em designs pré-teste e pós-teste Grupo único e experimental versus controle.** Brasil, 1997, Scielo v15 p.5-17

VALLE P. O. e REBELO E. **Dualidades entre Análise de Covariância e Análise de Regressão com variáveis dummy.** Brasil, 2002, Revista de Estatística v.2 p.65

XAVIER L. H. **Modelos Univariado e Multivariado para Análise de Medidas Repetidas e Verificação da Acuracia do Modelo Univariado Por Meio de Simulação** 2000, Tese(Mestrado em Agronomia),Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz", Universidade de São Paulo,2000

Anexo

As tabelas abaixo sintetizam os resultados obtidos neste trabalho:

Tabela 4.1: Testes de Hipóteses

Váriável	Tipo	t_{obs}	G.L.	P-valor	Int de Confiança
TST	Pós-teste	1.5726	28	0.127	$[-15.49763; 117.95097]$
	Diferença	2.1065	28	0.04425	$[1.143633; 81.729700]$
	Percentual	1.784	28	0.08527	$[-0.01795405; 0.26021434]$
Waso	Pós-teste	-0.1954	28	0.8465	$[-60.20353; 49.71820]$
	Diferença	-1.6898	28	0.1022	$[-32.33933; 0.65600]$
	Percentual	-1.6592	28	0.1082	$[-0.894978430.09394674]$
Wakebouts	Pós-teste	-0.35501	28	0.7252	$[-6.399849; 4.509182]$
	Diferença	-2.7348	28	0.0107	$[-10.26551; -1.47316]$
	Percentual	-2.7799	28	0.009608	$[-0.40094779; -0.06074523]$
Effic	Pós-teste	1.7654	28	0.08841	$[-1.484562; 20.003228]$
	Diferença	2.6142	28	0.01423	$[1.822259; 15.016408]$
	Percentual	2.5761	28	0.01556	$[0.0310933; 0.2725044]$
Dtst	Pós-teste	1.4744	28	0.1515	$[-22.6745; 139.1612]$
	Diferença	0.32872	28	0.7448	$[-23.87625; 33.00425]$
	Percentual	-0.9755	28	0.3377	$[-0.5278442; 0.1872838]$

Tabela 4.2: Análise de Covariância

Variável	Grupo	Média	Média Ajustada	Int de Confiança	P-valor
Tst	Plac	282,94	282,098264	[254, 333267; 309, 863261]	0.0324
	traz	292,73	325,301736	[297, 536739; 353, 066733]	
	Dif		-43,203473	[-82, 500707; -3, 906238]	
Waso	Plac	196,9	206,601506	[180, 726414; 232, 476597]	0.1829
	traz	191,70	182,029161	[156, 154069; 207, 904252]	
	Dif		24,572345	[-12, 306707; 61, 451396]	
Wakebouts	Plac	23,11	24,768506	[21, 784317; 27, 752695]	0.0538
	traz	22,16	20,504828	[17, 520639; 23, 489016]	
	Dif		4,263678	[-0, 075494; 8, 602850]	
Effic	Plac	51.61	51,941046	[47, 540792; 56, 341300]	0.0085
	Traz	60.87	60,546288	[56, 146034; 64, 946542]	
	Dif		-8,605242	[-14, 829385; -2, 381099]	
Dtst	Plac	129.90	156,002601	[135, 190134; 176, 815069]	0.6805
	Traz	188.20	162,075399	[141, 262931; 182, 887866]	
	Dif		-6,072797	[-36, 006292; 23, 860697]	

Tabela 4.3: Análise de Medida Repetida

Variável	Efeito	P-valor
Tst	<i>Tratamento * Tempo</i>	0.2711
Waso	<i>Tratamento * Tempo</i>	0.3937
Wakebouts	<i>Tratatmento * Tempo</i>	0.1067
Effic	<i>Tratamento * Tempo</i>	0.1978
Dtst	<i>Tratamento * Tempo</i>	0.9127